

TESIS CARRERA DE MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

**Evaluación de la biodistribución y dosis
absorbidas en aplicaciones terapéuticas con ^{223}Ra
en pacientes con cáncer de próstata**

**Sabrina Lorena Porini
Maestrando**

**Lic. Sergio Mosconi
Director**

S. C. de Bariloche noviembre de 2018

Instituto Balseiro
Univesidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

Agradecimientos

Agradezco infinitamente a Dios. A mi familia. Al Instituto Balseiro y al Centro Atómico Bariloche. A la Universidad Nacional de Cuyo. A la FUESMEN. A mi director y todos los que compartieron su tiempo y sus conocimientos conmigo.

Índice General

Índice de figuras	i
Índice de tablas	iv
Lista de abreviaturas	vii
Resumen	ix
Summary	xii
1 Introducción general y objetivos	1
1.1 Introducción	1
1.2 Objetivos	4
2 Cáncer de próstata	7
2.1 Anatomía y fisiología de la próstata	7
2.2 Cáncer de próstata	8
2.2.1 Incidencia y mortalidad	9
2.2.2 Diagnóstico y estadificación	9
2.2.3 Metástasis óseas	12
3 Tratamiento terapéutico con ^{223}Ra	16
3.1 Propiedades físicas y químicas de ^{223}Ra y su progenie	16
3.1.1 Espectro energético de ^{223}Ra y su progenie	22
3.2 Ensayos clínicos preliminares de Dicloruro de Radio-223	24
3.3 Posología	26
3.4 Perfil de toxicidad de ^{223}Ra y su progenie	28
4 Biodistribución y dosimetría de ^{223}Ra y su progenie	30
4.1 Materiales y métodos	31
4.2 Biodistribución de ^{223}Ra y su progenie	31
4.2.1 Protocolo de adquisición de imágenes	32
4.2.2 Adquisición y cuantificación de imágenes	35

4.3	Dosimetría interna de ^{223}Ra y su progenie	36
4.3.1	Método MIRD para el cálculo de la dosis absorbida	37
4.3.2	Método analítico para determinar \tilde{A}	41
4.4	Programa de simulación Monte Carlo GATE	47
4.4.1	Arquitectura de una simulación	48
4.4.2	Método de cálculo del valor S de ^{223}Ra y su progenie	52
4.4.3	Simulaciones con ^{223}Ra y con ^{223}Ra y su progenie	54
4.4.4	Código ejecutable de una simulación	56
5	Resultados	59
5.1	Biodistribución de ^{223}Ra	59
5.1.1	Sensibilidad de la cámara gamma	60
5.1.2	Imágenes de ^{223}Ra y su progenie - Primera aplicación	61
5.1.3	Imágenes de ^{223}Ra y su progenie - Segunda aplicación	64
5.2	Dosimetría interna de ^{223}Ra con el método MIRD	64
5.3	Dosimetría interna de ^{223}Ra con el programa GATE	70
5.3.1	Cálculo del valor S en fantomas esféricos	70
5.4	Comparación entre GATE y OLINDA/EXM	72
5.4.1	El valor S de ^{223}Ra	72
5.4.2	Validez del valor S de ^{223}Ra con GATE	88
5.5	Valor S de ^{223}Ra y su progenie con GATE en las ROIs del cuerpo del paciente	95
6	Conclusiones	98
7	Anexo I	103
7.1	Valor S de ^{223}Ra en fantomas esféricos de agua con GATE	103
7.2	Valor S de ^{223}Ra con los programas GATE y OLINDA/EXM	108

Índice de Figuras

2.1	Ubicación de la próstata en el cuerpo humano. A la derecha: detalle de un tumor cancerígeno en el interior de la próstata.	8
2.2	Estadísticas GLOBOCAN (2012), sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en la Argentina. En el eje de las ordenadas: el tipo de cáncer; en el eje de las abscisas: la tasa de incidencia (azul) y de mortalidad (rojo) estandarizadas por edad.	10
2.3	Estadísticas GLOBOCAN (2012), sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata a nivel mundial. En el eje de las ordenadas: el tipo de cáncer; en el eje de las abscisas: la tasa de incidencia (azul) y de mortalidad (rojo), estandarizadas por edad.	11
2.4	Estructura de un hueso largo y detalles de los principales componentes de la médula ósea roja alojada en las cavidades del hueso esponjoso o trabecular. . .	13
2.5	Células óseas activas durante el mecanismo de remodelación ósea.	14
3.1	Esquema de desintegración del ^{223}Ra y su progenie con los períodos de semidesintegración de los radionucleidos de la cadena. El último átomo de la cadena, el ^{207}Pb , es estable (s).	17
3.2	Deposición de ^{223}Ra y su progenie (verde) sobre la superficie del hueso en la matriz ósea, en la cual se verifica remodelación ósea activa.	18
3.3	Esquema de producción de ^{223}Ra mediante la irradiación de ^{226}Ra con neutrones. En la cadena de decaimiento se producen dos partículas beta y una alfa hasta llegar al ^{223}Ra	19
3.4	Transferencia lineal de energía (acrónimo en inglés LET) para dos partículas alfa, emitidas con diferentes energías, en función de la distancia recorrida en agua. Las posiciones de los picos de Bragg se relacionan con la energía inicial de cada partícula.	21
3.5	Disposición experimental para medir el espectro de ^{223}Ra y su progenie mediante la cámara gamma Symbia Intevo Excel (FUESMEN).	23
3.6	Espectro energético del ^{223}Ra y su progenie adquirido con el equipo empleado para realizar nuestros estudios (Cámara gamma Symbia Intevo Excel SIEMENS). Se observan picos energéticos de 82 keV, 154 keV, 270 keV y 351 keV aproximadamente.	23

3.7	Resultados obtenidos por Parker et al. sobre la supervivencia global de pacientes con CPRC y con metástasis óseas tratados con Dicloruro de Radio-223 (Xofigo®) y con un placebo.	25
3.8	Calibrador de dosis típico de los servicios de Medicina Nuclear.	27
4.1	Terminal del programa de simulación Monte Carlo GATE. Interfaz con el usuario para el manejo y la manipulación de las simulaciones.	49
4.2	Estructura en capas del programa de simulación Monte Carlo GATE.	51
4.3	Parámetros definidos por GATE durante la interacción de las partículas con el medio, en un detector sensible como el DoseActor.	52
4.4	Representación de una sección transversal del hueso esponjoso o trabecular, donde se señalan las cavidades trabeculares. En su interior se encuentra alojada la médula ósea.	55
5.1	Centellograma óseo con ^{99m}Tc -MDP, del paciente con cáncer de próstata y metástasis óseas. Dirección cráneo-caudal. Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior).	60
5.2	Imágenes de una fuente de ^{223}Ra en equilibrio con su progenie para la prueba de sensibilidad de la cámara gamma empleada en nuestros estudios. Izquierda: detector 1; derecha: detector 2.	61
5.3	Imágenes antero-posterior del paciente, dirección cráneo-caudal, a las 2 horas de haber recibido la aplicación de ^{223}Ra . Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior. De arriba hacia abajo las regiones: tórax - abdomen - pelvis.	62
5.4	Barrido corporal antero-posterior del paciente, dirección cráneo-caudal, a las 24 horas de haber recibido la aplicación de ^{223}Ra . Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior.	63
5.5	Barrido corporal antero-posterior del paciente, dirección cráneo caudal, a las 2 horas de haber recibido la aplicación de ^{223}Ra . Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior.	65
5.6	Regiones de interés (círculos) dibujadas sobre las imágenes del paciente a las 2 h de la aplicación del radiofármaco. Izquierda: imagen anterior, zona abdominal, ROI sobre el intestino. Derecha: imagen posterior, zona torácica, ROI sobre el riñón izquierdo.	65
5.7	Simulación de un fantoma esférico de agua (azul). En blanco se representa el medio en donde se encuentra inmersa la esfera, que está compuesto por aire y se denomina “mundo” en GATE.	71
5.8	Mapas generados por GATE de la energía depositada en un fantoma esférico de agua de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio. La actividad inicial A_0 de ^{223}Ra fue: en (a) 100 Bq, en (b) 1 kBq, en (c) 10 kBq, en (d) 100 kBq, en (e) 1 MBq y en (f) 10 MBq.	72
5.9	Valores de S del ^{223}Ra para el fantoma de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio en función de la actividad inicial A_0 , reportados en la tabla 5.8 y obtenidos mediante los programas GATE y OLINDA/EXM.	75

5.10	Valores de S del ^{223}Ra para las esferas de agua de radio 1336 μm , 2879 μm , 4924 μm y 6203 μm obtenidos con GATE y con OLINDA/EXM. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.	77
5.11	Valores de S promedios del ^{223}Ra obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM en función de la masa de las esferas de agua. Concentración de actividad inicial: $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.	81
5.12	Valores de S promedios del ^{223}Ra obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM en función de la masa de las esferas de agua. Concentración de actividad inicial: $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.	87
5.13	Valores de S promedios del ^{223}Ra obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM en función de la masa de las esferas de agua. Concentración de actividad inicial: $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.	87
5.14	Valores de S obtenidos con GATE en función de la masa del fantoma. Concentración de actividad inicial: $\text{gate_d}_1 = 11050 \text{ Bq/cm}^3$, $\text{gate_d}_2 = 110500 \text{ Bq/cm}^3$ y $\text{gate_d}_3 = 1105000 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.	88
5.15	Producto (S.m) de los valores S por la masa m de los fantomas esféricos de agua, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. Concentración de actividad inicial de ^{223}Ra : $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las abscisas en escala logarítmica.	90
5.16	Producto (S.m) de los valores S por la masa m de los fantomas esféricos de agua, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. Concentración de actividad inicial de ^{223}Ra : $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las abscisas en escala logarítmica.	91
5.17	Producto (S.m) de los valores S por la masa m de los fantomas esféricos de agua, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. Concentración de actividad inicial de ^{223}Ra : $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las abscisas en escala logarítmica.	92
5.18	Simulación mediante el programa GATE de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de las masas de los fantomas esféricos de agua. Concentración de actividad: 11050 Bq/cm^3	93
5.19	Simulación mediante el programa GATE de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de la masa del fantoma esférico de agua. Concentración de actividad: 110500 Bq/cm^3	94
5.20	Simulación mediante el programa GATE de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de la masa del fantoma esférico de agua. Concentración de actividad: 1105000 Bq/cm^3	94
5.21	Fantoma cilíndrico de agua simulado con GATE. Izquierda: renderización del fantoma en 3D (amarillo); derecha: virtualización del decaimiento del ^{223}Ra y su progenie.	95
5.22	Energía depositada por desintegración del ^{223}Ra y su progenie en el fantoma cilíndrico de agua simulado con GATE.	97

Índice de Tablas

3.1	Radionucleidos de la cadena de desintegración del ^{223}Ra , con los períodos de semidesintegración, el tipo y energía de emisión y el número de emisiones por tipo de radiación cada 100 desintegraciones.	20
3.2	Rango de las partículas alfa emitidas por el ^{223}Ra y su progenie durante la desintegración total de la cadena, en dos medios diferentes; aire y tejido blando. . .	21
3.3	Factor de corrección F_d por la desintegración del ^{223}Ra , determinado a partir de la fecha de referencia escrita en el rótulo adhesivo del contenedor del radiofármaco. . .	27
4.1	Protocolo de adquisición para imágenes de ^{223}Ra y su progenie realizado en la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN).	32
4.2	Energías de los gamma emitidos con mayor probabilidad durante el decaimiento del ^{223}Ra y su progenie y la ventana energética para cada energía de emisión. . .	34
4.3	Constantes de dosis del ^{223}Ra y su progenie.	39
4.4	Radio de los fantomas esféricos de agua contruidos y empleados en la primera prueba de simulación.	54
4.5	Archivo principal macro (.mac) de la simulación de una fuente de ^{223}Ra de 10 Bq de actividad inicial distribuidos uniformemente en una esfera virtual de agua de 2879 μm de radio.	56
5.1	Sensibilidad obtenida para la cámara gamma Symbia Intevo Excel de SIEMENS, para una fuente de ^{223}Ra en equilibrio con su progenie puesta a una distancia de 10 cm de ambos detectores.	62
5.2	Cuentas presentes en las ROIs de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente a las 2 h y 24 h de la primera aplicación. I: intestino; H: hígado; R: riñón; C: columna vertebral y V: vejiga.	66
5.3	Actividad absoluta en las ROIs de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, a las 2 horas y a las 24 horas de la primera aplicación del radiofármaco al paciente. H: hígado; R: riñón izquierdo; C: columna vertebral y V: vejiga.	67
5.4	Actividad inicial, actividad acumulada y dosis absorbida en las ROIs, evaluadas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente (primera aplicación). I: intestino; H: hígado; R: riñón izquierdo; C: columna vertebral y V: vejiga. . . .	68

5.5	Cuantificación de las ROIs seleccionadas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente luego de la segunda aplicación del radiofármaco Dicloruro de Radio-223.	70
5.6	Valores de S del ^{223}Ra para el fantoma de 2879 μm de radio, obtenidos mediante el programa GATE. Simulaciones realizadas para una actividad inicial A_0 de 10 Bq, 100 Bq, 1 kBq, 10 kBq, 100 kBq, 1 MBq y 10 MBq.	73
5.7	Valores S promedio del ^{223}Ra para los cuatro fantomas esféricos de agua simulados con GATE. Los valores corresponden a una actividad inicial A_0 de 10 MBq. La letra σ representa la desviación estándar.	74
5.8	Valores S promedio del ^{223}Ra para el fantoma de 2879 μm de radio en función de la actividad inicial A_0 , obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. La letra σ representa la desviación estándar.	75
5.9	Valores de S promedio del ^{223}Ra para los cuatro fantomas esféricos de agua obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM para una actividad inicial A_0 de 10 MBq. La letra σ representa la desviación estándar.	76
5.10	Esferas simuladas con la plataforma GATE y el volumen relativo a cada una en cm^3	77
5.11	Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$	78
5.12	Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$	79
5.13	Valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra para 10 fantomas esféricos de agua y una concentración de actividad inicial, $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM.	80
5.14	Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$	82
5.15	Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$	83
5.16	Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$	84
5.17	Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$	85
5.18	Valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra para los 10 fantomas esféricos de agua y una concentración de actividad inicial, $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM.	86
5.19	Valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra para los 10 fantomas esféricos de agua y una concentración de actividad inicial, $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM.	86
5.20	Producto (S.m), del valor S y la masa m del fantoma. Valores obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM para 10 fantomas de agua simulados con una fuente de ^{223}Ra . Concentración de actividad inicial: $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$	89

5.21	Producto (S.m), del valor S y la masa m del fantoma. Valores obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM para 10 fantomas de agua simulados con una fuente de ^{223}Ra . Concentración de actividad inicial: $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$.	90
5.22	Producto (S.m), del valor S y la masa m del fantoma. Valores obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM para 10 fantomas de agua simulados con una fuente de ^{223}Ra . Concentración de actividad inicial: $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$.	92
5.23	Valor de S y energía depositada por desintegración del ^{223}Ra y su progenie obtenido con GATE en el fantoma cilíndrico.	96
5.24	Valor S del ^{223}Ra y su progenie, en el volumen de interés cilíndrico obtenido, como la media aritmética a partir de las simulaciones con GATE y mediante el cálculo con el formalismo MIRD.	96
7.1	Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $1336 \mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.	103
7.2	Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $2879 \mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.	105
7.3	Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $4924 \mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.	106
7.4	Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $6203 \mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.	107
7.5	Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de $1336 \mu\text{m}$ de radio.	108
7.6	Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de $2879 \mu\text{m}$ de radio.	108
7.7	Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de $4924 \mu\text{m}$ de radio.	109
7.8	Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de $6203 \mu\text{m}$ de radio.	109

Lista de abreviaturas

ACS: American Cancer Society (Sociedad Americana de Cáncer)

ALSYMPCA: ALpharadin in SYMtomatic Prostate CAncer (Alpharadin en el Cáncer Sintomático de Próstata)

CERN: Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (Consejo Europeo para la Investigación Nuclear)

CPRC: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración

DWI: Diffusion-Weighted Imaging (Imágenes Pesadas por Difusión)

EBRT: External Beam Radiation Therapy (Radioterapia de Haz Externo)

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos)

FUESMEN: Fundación Escuela de Medicina Nuclear

GATE: GEANT4 Application for Tomographic Emissions (Aplicación GEANT4 para Emisiones Tomográficas)

GEANT4: GEometry ANd Tracking 4 (Geometría y Seguimineto 4)

IARC: International Agency for Research on Cancer (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer)

ICRP: International Commission on Radiological Protection (Comisión Internacional de Protección Radiológica)

ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements (Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación)

LET: Linear Energy Transfer (Transferencia Lineal de Energía)

MDP: Methylen Diphosphonate (Metilén Difosfonato)

MIRD: Medical Internal Radiation Dosimetry (Dosimetría de Radiación Interna Médica)

NIST: National Institute of Standards and Technology (Instituto Nacional de Normas y Tecnología) de los Estados Unidos de América

PSA: Prostate Specific Antigen (Antígeno Específico de la Próstata)

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único)

SRE: Skeletal-Related Events (Eventos Relacionados con el Esqueleto)

Resumen

El cáncer de próstata es una de las principales causas de muerte por cáncer entre los hombres en la Argentina y en el mundo. Esta enfermedad afecta principalmente a los hombres mayores de 65 años. Si es detectada en un estadio temprano las posibilidades de curación son altas pero si se detecta en un estadio avanzado, en donde el cáncer se ha diseminado al resto del cuerpo, se vuelve difícil combatirla.

El Dicloruro de Radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) es un radiofármaco que se utiliza para tratar el cáncer de próstata en el estadio en el cual se ha propagado a los huesos formando metástasis. Las propiedades físicas y químicas del ^{223}Ra producen un efecto terapéutico sobre las metástasis óseas. Por su parte, el ^{223}Ra es principalmente un emisor de partículas alfa. Cuenta con una progenie radiactiva de seis hijas que decaen, emitiendo a su vez partículas alfa y beta, hasta llegar al ^{207}Pb estable. El ^{223}Ra , gracias a su configuración electrónica externa, posee una alta afinidad por los sitios metastásicos óseos. Una vez depositado sobre la superficie del hueso, este radionucleido y su progenie emiten radiación ionizante, que extermina principalmente a las células cancerosas.

En Medicina Nuclear, es muy importante cuantificar la entrega de radiación al paciente, de modo de otorgarle el mejor beneficio con el menor detrimento posible. Por lo tanto, estudiar la dosimetría y la biodistribución de los radiofármacos en el cuerpo humano es esencial.

En la presente tesis de maestría, se propuso realizar un estudio de biodistribución y dosimetría del radiofármaco marcado con ^{223}Ra , administrado a un paciente con cáncer de próstata con metástasis óseas. El estudio consistió en la adquisición de imágenes del paciente bajo tratamiento utilizando una cámara gamma. A partir de las imágenes obtenidas y de un método de cálculo dosimétrico llamado MIRD (Medical Internal Radiation Dose), comúnmente usado en Medicina Nuclear [1, 2], se determinó la dosis absorbida en distintas regiones de interés del cuerpo del paciente.

El procedimiento para la adquisición de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie se definió mediante un protocolo, el cual se basó en la adquisición de imágenes planares del paciente inyectado con el radiofármaco. Posteriormente, mediante un software específico se cuantificaron las imágenes adquiridas y se determinó la actividad presente en regiones de interés del cuerpo del paciente. Finalmente, con los datos obtenidos se calculó la dosis absorbida en cada una de estas regiones siguiendo los

lineamientos establecidos en el método de cálculo MIRD.

Simultáneamente, se realizaron simulaciones con un programa Monte Carlo, llamado GATE [3]. Este programa permite calcular en modo directo parámetros dosimétricos como la energía depositada y la dosis absorbida, debido a la desintegración de isótopos radiactivos como el ^{223}Ra , en cada punto de un determinado medio.

El objetivo principal de las simulaciones con GATE fue el de determinar un factor fundamental en dosimetría interna utilizado para el cálculo de la dosis absorbida. Este factor se denomina comúnmente valor S y está definido como la dosis media absorbida en una región blanco, por desintegración del isótopo radiactivo, en una región fuente. Por consiguiente, este valor es constante para la posición y el tamaño de una fuente y de un blanco y para las propiedades del radionucleido considerado. Las simulaciones realizadas con GATE consistieron en la reproducción virtual del decaimiento de una fuente de ^{223}Ra en el volumen de esferas de agua de diferentes dimensiones. Con los datos de la energía depositada en cada una de las esferas, obtenidos mediante el programa GATE, se calculó la dosis media absorbida por desintegración de ^{223}Ra , es decir el valor S de ^{223}Ra para cada una de las esferas simuladas.

Con el propósito de validar los resultados obtenidos con el programa GATE para el parámetro S, se realizó una comparación de los valores S obtenidos con GATE con los obtenidos mediante el software OLINDA/EXM, de uso corriente en los servicios de Medicina Nuclear para estudios dosimétricos [4]. La comparación evidenció una diferencia relativa, entre los valores S determinados con ambos programas, menor al 1,5%. También se propuso verificar el carácter constante del producto de cada valor S por la masa de su respectiva esfera. Por definición el valor S es inversamente proporcional a la masa y directamente proporcional a un término constante característico del radioisótopo. En este término se encuentran definidas las energías de la radiación emitida por transición nuclear y la fracción de energía absorbida por el medio relativa al tipo de radiación emitida. El resultado del producto (S.m) resultó constante para todas las esferas. Siempre mediante las simulaciones con GATE se propuso verificar la energía emitida por desintegración de ^{223}Ra en fantomas esféricos de agua. El valor de esta energía, en todos los fantomas, fue aproximadamente 5,77 MeV por desintegración de ^{223}Ra . Este valor se aproxima a los valores de energía emitida más probables encontrados, en literatura que van desde los 5,54 MeV hasta los 5,75 MeV por desintegración de ^{223}Ra [5].

Finalmente, mediante el programa GATE se simuló la desintegración de una fuente de ^{223}Ra y su progenie en un fantoma de agua virtual idéntico al volumen de las regiones de interés evaluadas en las imágenes adquiridas del paciente inyectado con Dicloruro de Radio-223 en la primera parte de nuestros estudios. El objetivo de esta simulación fue calcular el valor de S del ^{223}Ra y su progenie. Una vez obtenido este valor se lo comparó con el valor de S calculado con el método de cálculo MIRD.

La diferencia relativa entre ambos valores S fue aproximadamente del 1%. Por otro lado, se evaluó la energía depositada por desintegración del ^{223}Ra y su progenie. El valor encontrado para esta energía fue aproximadamente 27,86 MeV. La diferencia relativa encontrada entre este valor obtenido con GATE y el valor publicado en otros estudios [6] fue aproximadamente 1,2%, lo cual se considera un buen resultado de la energía depositada simulada por el programa GATE.

Consideramos importante seguir trabajando con las simulaciones mediante un programa como GATE. Este programa, además de calcular la energía depositada por una fuente radiactiva y la dosis absorbida en volúmenes simétricos como las esferas, también permite virtualizar partes del cuerpo humano a partir de la segmentación de órganos y tejidos en las imágenes tomográficas del paciente. Por lo tanto, mediante GATE sería posible calcular el valor S del ^{223}Ra y su progenie en los órganos y tejidos de interés del cuerpo de pacientes reales. Este valor es fundamental en el método MIRD para el cálculo de la dosis absorbida.

Las simulaciones Monte Carlo pueden resultar una herramienta de apoyo muy útil en Medicina Nuclear cuando se trabaja con radionucleidos terapéuticos como el ^{223}Ra , dado que para las simulaciones no se requiere la presencia del radiofármaco. Sabemos que el mismo, posee un elevado costo y su disponibilidad está sujeta a la realización de cada tratamiento. También se podría emplear el programa GATE para simular fuentes con geometrías similares a la de los sitios de mayor captación y retención de ^{223}Ra y su progenie. En el tejido óseo sería ideal poder determinar la energía depositada en los nichos trabeculares óseos en proximidades de las metástasis óseas. Por medio de estas simulaciones, se podría estimar la dosis absorbida particularmente por la médula ósea allí presente, que al ser un tejido de elevada radiosensibilidad, limita la cantidad de actividad que un paciente puede recibir.

Summary

Prostate cancer is one of the leading causes of cancer deaths among men worldwide and in Argentina. This disease affects mainly men over 65 years old. If it is detected at an early stage, the possibilities of healing are high but if it is detected at an advanced stage, where the cancer has spread to the rest of the body, it becomes difficult to fight against it.

Radium-223 dichloride ($^{223}\text{RaCl}_2$) is a radiopharmaceutical that is being used to treat prostate cancer at the stage where it has spread to the bones, forming metastasis. The physical and chemical properties of ^{223}Ra produce a therapeutic effect on bone metastases. In one hand, ^{223}Ra is mainly an alpha emitter. It has a radioactive progeny of six daughters, that decay by emitting alpha and beta particles, to reach stable lead (^{207}Pb). Due to its external electronic configuration, ^{223}Ra , also has a high affinity for sites of bone metastasis. Once it has been deposited on the tumor site, ^{223}Ra and its progeny emits ionizing radiation that exterminates mainly carcinogenic cells.

In Nuclear Medicine, it is very important to quantify the radiation delivered to patients, in order to give them the best benefit out of the treatment with the least possible detriment. Therefore, it is essential to study the dosimetry and biodistribution of radiopharmaceuticals in the human body.

In the present master's thesis, it has been proposed to carry out a biodistribution and dosimetry study of the radiopharmaceutical labeled with ^{223}Ra , which was administered to a patient with prostate cancer and with bone metastases. The study consisted in the acquisition of images of the patient under treatment using a gamma camera. Based on the images obtained and with a dosimetric calculation method called MIRD (Medical Internal Radiation Dose) [1, 2], commonly used in Nuclear Medicine, the absorbed dose was determined in different regions of interest of the patient's body.

The procedure for the acquisition of images of ^{223}Ra and its progeny was defined through a protocol, which was based on the acquisition of planar images of the patient injected with the radiopharmaceutical. Subsequently, by employing an image quantification software the activity present at the regions of interest of the patient's body was determined. Finally, with the data obtained, the absorbed dose in each of these regions was calculated following the guidelines established in the MIRD

calculational method.

Simultaneously, simulations were carried out with a Monte Carlo program, called GATE [3]. This program allows the calculation in a direct mode of dosimetric parameters such as the energy deposited and the absorbed dose, at each point in a given medium, due to the disintegration of radioactive isotopes like ^{223}Ra .

The main goal of the simulations with GATE was to determine a fundamental factor in internal dosimetry used for the calculation of the absorbed dose. This factor is commonly known as the S-value and is defined as the average absorbed dose in a target region, due to the disintegration of a radioactive isotope, in a source region. Therefore, this value is constant for the position and size of a source and a target regions and for the properties of the radionuclide being considered. The simulations with GATE consisted of virtual reproductions of a decaying source of ^{223}Ra inside the volume of water spheres of different dimensions. With the data of the energy deposited, per disintegration of ^{223}Ra , in each of the spheres obtained through the GATE program the mean absorbed dose was calculated, that is to say the S-value of ^{223}Ra for each of the spheres.

In order to validate the results obtained with the GATE program for the S parameter, a comparison was made with those obtained by the software OLINDA/EXM, commonly used in Nuclear Medicine services for dosimetric studies [4]. The comparison showed a relative difference between the S-values determined with both programs, less than 1,5%. It was also proposed to verify the constant nature of the product of each S-value by the mass of its respective sphere. By definition, the S-value is inversely proportional to the mass and directly proportional to a constant term characteristic of the radioisotope. In this term, the emitted radiation energies per nuclear transition are defined as well as the energy absorbed fraction by the medium relative to each type of radiation emitted. The result for the product (S.m) was constant for all spheres. Always through GATE simulations it was proposed to verify the energy emitted by disintegration of ^{223}Ra in spherical water phantoms. This energy value, in all of the phantoms, was approximately 5,77 MeV per disintegration of ^{223}Ra . This value approximates the most likely values of emitted energy per desintegration of ^{223}Ra found in literature. These values lies within a range that goes from 5,54 MeV up to 5,75 MeV [5].

Finally, by means of the GATE program, it was simulated the disintegration a of source of ^{223}Ra and its progeny in a virtual water phantom identical to the volume of the regions of interest evaluated in the images acquired of the patient, who was injected with Radium-223 Dichloride. The goal of this simulation was to calculate the S-value of ^{223}Ra and its progeny. Once this value was obtained it was compared with the S-value calculated by the MIRD calculational method. The relative difference between both the S-values was approximately 1%. On the other hand, the energy deposited by desintegration of ^{223}Ra and its progeny was assessed. The value found for this energy, was approximately 27,86 MeV. The

relative difference found between this value obtained with GATE and the value published in other studies [6] it was approximately 1,2%, which was considered a good result for the energy deposited by ^{223}Ra , simulated by the GATE program.

We consider that it is important to continue working on simulations through programs like GATE. This program, besides calculating the energy deposited by a radioactive source and the absorbed dose in symmetrical volumes such as spheres, also allows to virtualise parts of the human body from the segmentation of organs and tissues in tomographic images of the patient. Therefore, through GATE program it would be possible to calculate the S-value of ^{223}Ra and its progeny, in organs and tissues of interest. This value is fundamental in the MIRD method for calculating of the dose absorbed.

Monte Carlo simulations can be a very useful and supporting tool in Nuclear Medicine, when working with therapeutic radionuclides such as ^{223}Ra . Mainly because its presence is not required for the simulations and because we know that it has a high cost and its availability is subject to the completion of each treatment. In particular, the GATE program could also be used to simulate sources with geometries similar to that of the sites with the highest uptake and retention of ^{223}Ra and its progeny. In the bone tissue it would be important to determine the energy deposited in the trabecular bone niches in proximities of bone metastases. In this way, it could be assessed the absorbed dose in the bone marrow, which is present therein and that has a high radiosensitivity, which limits the amount of activity that a patient can receive.

Capítulo 1

Introducción general y objetivos

1.1 Introducción

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más comunes en los hombres mayores de 65 años, según lo demuestran las estadísticas mundiales realizadas por la IARC [7, 8]. Esta enfermedad comienza a desarrollarse en la glándula prostática en modo asintomático. La progresión normal de la misma es muy lenta y puede tardar años en alcanzar un estadio avanzado, en el cual el crecimiento del tumor maligno excede los confines de la próstata y migra hacia otros órganos y tejidos, favoreciendo la diseminación y proliferación del cáncer en el resto cuerpo. Más del 90% de los pacientes que llegan a este estadio, presentan una diseminación del cáncer a los huesos [9]. Las metástasis óseas normalmente causan mucho dolor y producen en ciertos casos fracturas patológicas y compresión de la espina dorsal [10]. Estos síntomas generan una desmejora de la calidad de vida del paciente y contribuyen a la mortalidad asociada a este tipo de cáncer.

Los tratamientos que se usan en la actualidad para combatir esta enfermedad son numerosos y dependen del estadio en el cual se encuentre el cáncer al momento de su detección. Entre los distintos tratamientos terapéuticos se encuentran la radioterapia de haz externo, las terapias anti-androgénicas, la quimioterapia, la braquiterapia, las terapias inmunológicas y las terapias con radiofármacos [6, 11, 12].

En los estadios iniciales, cuando el tumor se encuentra confinado adentro de la próstata, los médicos especialistas pueden simplemente tenerlo bajo observación, dado su crecimiento lento. También pueden optar por las terapias radiantes o la prostatectomía radical. Si el cáncer se ha extravesado de la próstata sin migrar a otros órganos o tejidos vecinos, se pueden combinar las terapias de haz externo con las hormono-terapias para una mayor efectividad. Por último, en el estadio avanzado de la enfermedad, cuando el cáncer se ha propagado y diseminado a otros órganos y tejidos del cuerpo, como ser la vejiga, el recto, los linfonodos y los huesos, se prescriben en general, las terapias de privación androgénica o de castración quirúrgica.

Sin embargo, entre el 10% y el 20% de estos pacientes desarrollan nuevamente la enfermedad, es decir, que el cáncer de próstata se vuelve resistente a la castración. En este caso, para seguir combatiendo la enfermedad, los médicos recurren por lo general a las terapias con radiofármacos [13].

Un radiofármaco es un fármaco que se utiliza en Medicina Nuclear con fines diagnósticos y/o terapéuticos. El mismo contiene un radionucleido incorporado en su estructura molecular y posee la propiedad de interactuar con el sistema biológico en el que se encuentra emitiendo radiación. Gracias a esta propiedad es posible seguir su distribución en el cuerpo desde el exterior con instrumentos adecuados y también combatir desde el interior del cuerpo a las células cancerígenas localmente. El efecto terapéutico se debe principalmente al poder ionizante de la radiación que emiten. Esta radiación posee la energía suficiente para producir en el cuerpo átomos y moléculas cargadas eléctricamente, las cuales ocasionan cambios estructurales, en las moléculas de ADN de las células, causándoles la muerte por apoptosis o la esterilidad en su replicación.

En la actualidad, existen dos tipos de radiofármacos que se prescriben para combatir la enfermedad en los casos de resistencia a la castración. Según la naturaleza de la radiación ionizante que emiten se pueden dividir en radiofármacos emisores de partículas alfa y en emisores de partículas beta. Las partículas alfa son núcleos atómicos muy energéticos compuestos por dos protones y dos neutrones. No posee electrones, por este motivo su carga eléctrica es positiva e igual a $+2q_e$, donde q_e es la carga elemental del electrón. Las partículas beta son electrones o positrones de elevada energía y velocidad que son emitidos por la desintegración de un núcleo atómico radiactivo. Dentro de los radiofármacos emisores beta se encuentran el Cloruro de Estroncio-89 ($^{89}\text{SrCl}$) y el Etilendiaminotetrametilendifosfonato marcado con Samario-153 ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$) [12]. Mientras que entre los emisores alfa se encuentra únicamente el Dicloruro de Radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$), aprobado recientemente por la FDA de los EE.UU. de América [14]. Estos tres radiofármacos se caracterizan por estar asociados a portadores orgánicos específicos, que les confieren la capacidad de concentrarse mayormente en los sitios tumorales óseos. La radiación ionizante que desde allí emiten elimina principalmente a las células cancerígenas óseas en el cuerpo del paciente bajo tratamiento.

En los últimos años se ha incrementado el uso del radiofármaco marcado con ^{223}Ra , prefiriéndolo en muchos casos a los radiofármacos emisores beta. Desde el punto de vista físico, el ^{223}Ra es un radionucleido progenitor de una compleja cadena de decaimiento, la cual produce seis radionucleidos hijas hasta llegar al átomo de ^{207}Pb que es estable. Durante el decaimiento completo de la cadena se emiten principalmente cuatro partículas alfa con energías que van desde los 5,5 MeV hasta los 7,5 MeV [15]; dos partículas beta con energías máximas de 1,37 MeV y de 1,42 MeV y radiación gamma. Los gammas más probables son emitidos con energías que van desde 81 keV hasta 351 keV aproximadamente [16]. Los tres tipos de emisiones

forman respectivamente el 95%, el 3,2% y menos del 2% de la energía total emitida por toda la cadena, que es de 28,2 MeV [6].

Las partículas cargadas que emiten estos radionucleidos pierden su energía ionizando a los átomos del medio que atraviesan mediante interacciones de Coulomb. En general, esta pérdida de energía que experimentan por unidad de longitud es proporcional al cuadrado de su carga eléctrica y se puede cuantificar con la fórmula de Bethe-Block [17]. Por ejemplo, las partículas alfa del ^{223}Ra y de su progenie, cargadas positivamente, poseen rangos de penetración en el tejido blando de aproximadamente 40 μm y 70 μm y depositan la mayor parte de su energía al final de su recorrido [18]. En cambio, las partículas beta emitidas por el ^{89}Sr poseen una energía media de 1,46 MeV y un rango máximo en el tejido de 7 mm aproximadamente, y las emitidas por el ^{153}Sm poseen una energía media de 0,81 MeV y un rango máximo en el tejido de 2,5 mm aproximadamente [19]. A diferencia de las alfas, éstas partículas depositan mayormente su energía en la primera parte de su recorrido. La radiación gamma emitida, también contribuye en la deposición de energía en el medio aunque en menor medida respecto a las partículas cargadas, principalmente a través del efecto fotoeléctrico y del efecto compton.

Esta relación entre la energía depositada y el rango de cada partícula cargada se puede describir cuantitativamente bajo el término de transferencia lineal de energía o LET (acrónimo en inglés). La misma se define como la energía media depositada por una partícula cargada en un medio, por unidad de camino recorrido y se expresa en unidades de $\text{keV}/\mu\text{m}$. Normalmente, las partículas alfa del ^{223}Ra poseen una alta LET, cuyos valores van desde los 60 hasta los 230 $\text{keV}/\mu\text{m}$ [20]. Mientras que, las partículas beta emitidas por el ^{89}Sr y ^{153}Sm , al ser menos energéticas que las alfa y al poseer un rango más largo, son de baja LET y sus valores se encuentran entre los 0,02 y los 0,40 $\text{keV}/\mu\text{m}$ aproximadamente [20]. Por consiguiente, las partículas alfa del ^{223}Ra , de alto LET, producirán una mayor mortalidad de las células cancerígenas presentes en las metástasis óseas y un daño menor a las células sanas circundantes [10]. Estas características le atribuyen, al radiofármaco marcado con ^{223}Ra , un mayor poder ionizante respecto a los radiofármacos emisores de partículas beta.

Es muy importante tener en cuenta que, en el tratamiento de las metástasis óseas con radiofármacos, el factor limitante de la dosis es la toxicidad de las células normales de la médula ósea [21]. Esto se debe a la elevada radiosensibilidad de ésta última y a su proximidad al tejido óseo. Para minimizar la toxicidad a estas células sanas, es ventajoso emplear radionucleidos de corto rango como el ^{223}Ra y el ^{153}Sm [21]. Además, es fundamental identificar a los órganos y tejidos que son irradiados mayormente durante la permanencia de los radionucleidos en el cuerpo y que no forman parte del blanco a tratar durante la terapia.

En este marco, es menester realizar un estudio de biodistribución del ^{223}Ra y su progenie en el cuerpo de los pacientes tratados con el radiofármaco, así como también un análisis dosimétrico para evaluar la dosis absorbida en las regiones del cuerpo.

1.2 Objetivos

El primer objetivo del presente trabajo es estudiar la biodistribución y evaluar la dosis absorbida de ^{223}Ra y su progenie en distintas regiones del cuerpo de un paciente, el cual se encuentra bajo tratamiento terapéutico con el radiofármaco Dicloruro de Radio-223. Este radiofármaco se administra por vía endovenosa y en una cantidad que se calcula a partir del peso del paciente.

La energía depositada en el cuerpo por la desintegración del ^{223}Ra y su progenie, debe ser cuidadosamente dosificada según la prescripción médica adecuada para cada caso, logrando un efecto terapéutico positivo y minimizando el detrimento físico del paciente. Por lo tanto, es fundamental determinar con precisión la biodistribución del ^{223}Ra y de sus hijas en el cuerpo, como así también las dosis absorbidas por los distintos órganos y tejidos. De esta manera, el médico tratante puede contar con mayor información durante la terapia radiante, que le permita evaluar la efectividad del tratamiento y advertir una eventual sobre exposición a la radiación y posibles efectos colaterales que este radiofármaco pueda producir en el paciente. Cabe mencionar que siempre que se trabaje con radiación ionizante se deben respetar los principios de la protección radiológica establecidos por la ICRP.

El estudio de biodistribución de ^{223}Ra y su progenie en el cuerpo se efectuará mediante la adquisición de imágenes con una cámara gamma. Para tal fin, se realizará un protocolo de adquisición de imágenes específico para el ^{223}Ra y su progenie. El documento elaborado será usado en el servicio de Medicina Nuclear de la FUESMEN y contendrá información que servirá de guía para la adquisición de las imágenes del paciente en tratamiento. La cámara gamma que se utilizará es una Symbia Intevo Excel de SIEMENS, la cual será calibrada específicamente para nuestras mediciones de ^{223}Ra y su progenie. El protocolo es una herramienta importante para el físico médico porque además de describir detalladamente el proceso de adquisición de las imágenes, establecer los parámetros de la cámara y de especificar la dosis administrada en cada caso, también optimiza la rapidez en la atención del paciente y el tiempo de uso de la cámara en el servicio de salud.

La calibración de la cámara gamma para nuestras adquisiciones de ^{223}Ra y su progenie, se realizará utilizando los colimadores de mediana energía (MEGP). Antes de realizar las adquisiciones se medirá la sensibilidad de la cámara, es decir, la fracción de rayos gamma que pasan a través del colimador y son detectados en función del tiempo. Este parámetro permite controlar la respuesta de la cámara gamma en función de la tasa de conteo de una fuente de ^{223}Ra de actividad conocida. La sensibilidad también se denomina factor de calibración C y será empleado en el presente trabajo para el cálculo de la actividad en el cuerpo del paciente. La modalidad de adquisición será con imágenes planares, una vez administrada la dosis terapéutica del radiofármaco al paciente. Posteriormente, dichas imágenes serán analizadas mediante un software de cuantificación de imágenes. Siguiendo los lineamientos

de la ICRP y empleando la metodología de cálculo MIRD, se estimará la actividad acumulada y la dosis absorbida en distintas regiones de interés del cuerpo del paciente [22].

Como segundo objetivo, se propone emplear un programa de simulación Monte Carlo utilizado ampliamente en Medicina Nuclear, llamado GATE. El programa es un código abierto dedicado a las simulaciones de parámetros dosimétricos. El mismo fue desarrollado por un grupo de colaboradores del CERN de Ginevra [3]. El programa permite simular el decaimiento de fuentes radiactivas en fantasmas virtuales de distintos materiales. Un fantoma es una realización material o virtual de un objeto volumétrico mediante el cual se llevan a cabo distintas pruebas dosimétricas empleadas en Medicina Nuclear. Puede estar construido con distintos materiales. En general, se utilizan materiales con densidades próximas a la de los tejidos y órganos del cuerpo humano.

Con el programa GATE se propone estudiar, mediante las simulaciones, un parámetro dosimétrico del ^{223}Ra . Este parámetro es muy importante en dosimetría interna y se denomina factor o valor S. Para calcular la dosis de radiación absorbida en una región de interés, mediante las ecuaciones del formalismo MIRD, es fundamental conocer el valor de S. El mismo está definido como la dosis media absorbida en la región blanco por desintegración radiactiva en la región fuente [1]. Depende de la distancia entre la región blanco y la región fuente, de la energía total asociada al tipo de radiación emitida por radionucleido, de la fracción de energía que es emitida por tipo de radiación desde la región fuente y absorbida en la región blanco y de la masa de la región blanco. Para una combinación específica de región fuente y de región blanco puestas a una distancia fija, el valor S de un radioisótopo como el ^{223}Ra , es un valor constante. La determinación de este valor se realizará simulando esferas de agua de diferentes radios. Los resultados de las pruebas de simulación con GATE se compararán con los obtenidos mediante el software OLINDA/EXM, comúnmente usado en Medicina Nuclear para cálculos dosimétricos [4].

Las simulaciones realizadas con GATE se dividen en cuatro pruebas que se detallan en el Cap. 4. La primera se enfoca en la simulación de cuatro esferas de agua, cada una con una fuente de ^{223}Ra de actividad conocida, distribuida uniformemente en su volumen. A partir de las simulaciones se determinará el valor de S para cada una de ellas en función de la actividad de la fuente de ^{223}Ra en su interior. La segunda prueba, consiste en la construcción de diez esferas de agua virtuales de distintos radios, cada una con la misma concentración de actividad por cm^3 distribuida uniformemente en su volumen. Luego se determinará el valor S en cada una de las esferas. La tercera prueba, es similar a la segunda en cuanto a la realización virtual de diez esferas de agua, pero con la única diferencia que la concentración de actividad de ^{223}Ra por cm^3 simulada, en este caso, es mayor que en la segunda prueba. Para la segunda y la tercera prueba también se evaluará el producto del valor S obtenido con GATE para cada esfera por la masa de la misma, con el fin de verificar

el carácter constante por definición de éste producto. Finalmente, se calculará la energía depositada por desintegración de ^{223}Ra en cada una de las esfera. La cuarta y última prueba se enfoca en estimar el valor S y la energía depositada por desintegración de ^{223}Ra y su progenie, en un volumen idéntico a las regiones de interés (ROIs) diseñadas en las imágenes adquiridas del cuerpo del paciente, en el estudio de biodistribución. Este valor S obtenido con GATE será comparado con el valor S del ^{223}Ra y su progenie, calculado para las mismas ROIs, mediante una ecuación definida por el método de cálculo dosimétrico MIRD [1].

Los cálculos de los valores S del ^{223}Ra y del ^{223}Ra y su progenie, para las distintas esferas y regiones de interés consideradas en nuestro trabajo, permitirán evaluar el programa GATE para radionucleidos emisores principalmente de partículas alfa, como el ^{223}Ra y su progenie. De esta manera, se espera poder emplear este simulador en futuras investigaciones de éste y otros radionucleidos, utilizados dentro del campo de la Medicina Nuclear. Aunque excede a los objetivos tratados en el presente trabajo es importante mencionar que el programa GATE también ofrece la posibilidad de incorporar en las simulaciones imágenes tomográficas de pacientes reales. Esta característica de GATE sumada a las imágenes planares adquiridas con la cámara gamma, permitirían simular órganos y tejidos reales para la determinación de la dosis absorbida de ^{223}Ra y su progenie en el paciente. De esta manera, se podría contar con una dosimetría paciente-específica para personas que deberán someterse a tratamientos con ^{223}Ra .

Capítulo 2

Cáncer de próstata

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Así lo establecen las estadísticas epidemiológicas sobre incidencia y mortalidad, realizadas en el año 2012 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) [7]. En particular, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres en la Argentina y es la quinta causa en todo el mundo. La incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad de los individuos, así como también la mortalidad de la misma. La progresión hacia un estadio más avanzado de la enfermedad requiere años. En la mayoría de los casos esto se debe al lento crecimiento del tumor en la próstata. En general, de los individuos que llegan a un estadio avanzado de la enfermedad, más del 90 % desarrolla metástasis óseas, lo cual desmejora notablemente la calidad de vida del paciente [23, 24].

2.1 Anatomía y fisiología de la próstata

La próstata es una glándula del aparato reproductor masculino. Su tamaño se asemeja al de una castaña. Esta formada por un lóbulo central y dos lóbulos laterales, y esta compuesta principalmente por tejido glandular y por fibras musculares [25]. Como se observa en la figura 2.1, la próstata está situada por delante de la pared anterior del recto, por debajo y a la salida de la vejiga urinaria, recubriendo totalmente la primera porción de la uretra ¹. Posee conductos que se abren hacia la porción prostática de la uretra y que le permiten ejercer una importante función. Dicha función es la de secretar un líquido ligeramente alcalino que forma parte del líquido seminal, destinado a lubricar el interior de la uretra, y a servir como un vehículo para el espermatozoide en su eyaculación [26, 27].

Durante los primeros meses de gestación del feto, y durante la maduración sexual del hombre, es decir en la pubertad, el desarrollo de la próstata es acelerado. Al final

¹Imagen disponible libremente en: <<https://aceitecsb.com/es.>>

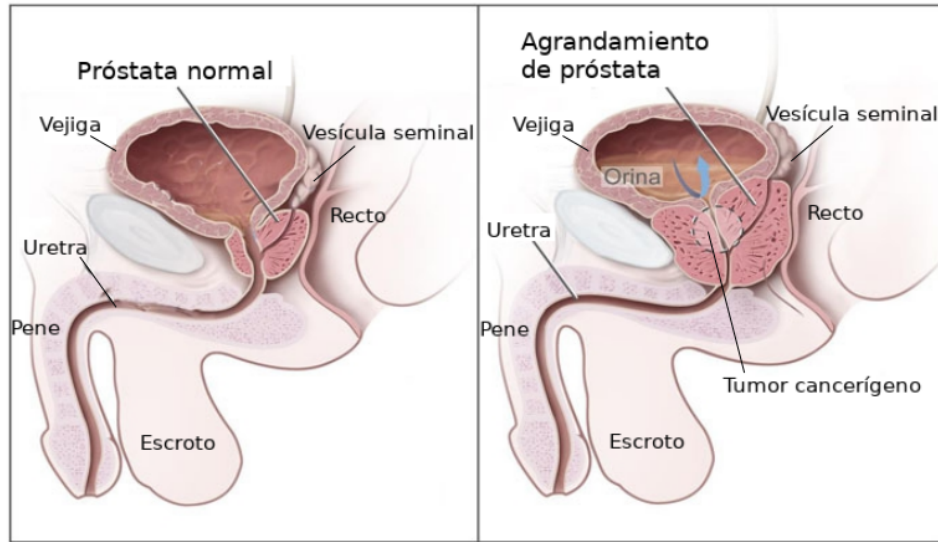


Figura 2.1: Ubicación de la próstata en el cuerpo humano. A la derecha: detalle de un tumor cancerígeno en el interior de la próstata.

de esta segunda fase de crecimiento, la próstata ha alcanzado su tamaño normal, y se vuelve un órgano de crecimiento lento [28]. El equilibrio homeostático que se genera a partir de ese momento, entre las velocidades de renovación y muerte celular estabilizan el tamaño de la próstata [29]. Como consecuencia, el número de células prostáticas normales permanece cuasi-constante a lo largo de la vida del individuo [30]. Este mecanismo está regulado por hormonas producidas por el sistema endocrino, principalmente por andrógenos, entre los cuales se encuentra la testosterona [31]. La testosterona es la hormona sexual masculina más importante y de ella depende el desarrollo y la maduración de los órganos sexuales masculinos como los testículos y la próstata [32].

2.2 Cáncer de próstata

El envejecimiento y los cambios en la producción de hormonas y factores de crecimiento de la próstata, pueden provocar un desequilibrio en la cinética celular produciendo un crecimiento anormal de la glándula prostática. En general, este crecimiento puede desarrollar una enfermedad benigna, como la hiperplasia prostática benigna (HPB) o maligna como es el caso del cáncer de próstata [29]. El riesgo de desarrollar una HPB aumenta con la edad, afectando alrededor del 70% de los hombres adultos pertenecientes al grupo etario de entre 61 y 70 años de edad [33]. Esta enfermedad no conduce al cáncer de próstata, pero el aumento del tamaño de la glándula puede causar una presión de la uretra produciendo irregularidades en

la excreción urinaria y dolor [34]. Por otra parte, el cáncer de próstata es un tipo de tumor maligno, que se produce cuando las células prostáticas indiferenciadas o malignas comienzan a multiplicarse en forma descontrolada dentro de la próstata (detalle en la figura 2.1) [35]. Con el paso del tiempo, el crecimiento del tumor puede romper la capa externa de la próstata permitiendo su diseminación hacia otros órganos y tejidos del cuerpo, produciendo metástasis principalmente en los huesos y ganglios linfáticos [36].

Si el cáncer es detectado dentro de los límites de la próstata, el pronóstico es alentador y en la mayoría de los casos es curable. Si en cambio, el cáncer se encuentra diseminado en el resto del cuerpo, por lo general su regresión es poco probable y la supervivencia es menor, siendo en la mayoría de los casos la causa del deceso del paciente [37]. Por lo tanto, una detección temprana del tumor maligno es de fundamental importancia para un mejor pronóstico de la vida del paciente.

2.2.1 Incidencia y mortalidad

En el año 2012 se llevó a cabo un estudio epidemiológico sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de próstata a nivel mundial, llamado proyecto GLOBOCAN [7, 38]. Dichas estimaciones se basaron en los datos disponibles y más recientes al momento del estudio, de la IARC [39], así como también en información pública de internet. En las figuras 2.2 y 2.3, se pueden observar los resultados obtenidos por la GLOBOCAN, para los principales sitios tumorales de mayor incidencia y mortalidad en la Argentina y en el mundo [7, 8]. En ambos gráficos se puede apreciar que el cáncer de próstata ocupa los primeros lugares.

El proyecto GLOBOCAN, también publica predicciones de nuevos casos para los años por venir, a partir de la aplicación de la incidencia valorada en el año 2012. Dichas predicciones sugieren para el futuro, un aumento considerable ya sea en la aparición de nuevos casos de cáncer de próstata como así también en la tasa de mortalidad [39]. Esto pone en evidencia, la importancia vinculada al desarrollo y a la investigación para hacer más efectivos los tratamientos que existen actualmente para combatir esta enfermedad, desde su estadio inicial hasta su estadio más avanzado donde el cáncer se encuentra diseminado principalmente en los huesos.

2.2.2 Diagnóstico y estadificación

El cáncer de próstata es difícil de detectar en sus estadios tempranos debido a que es asintomático [40]. Ante la mínima sospecha de la enfermedad, el médico tratante puede recurrir a distintos exámenes de detección que le permitirán inferir en primera instancia, la posible presencia o ausencia de la enfermedad. Un diagnóstico precoz puede realizarse mediante la identificación de marcadores tumorales, como el antígeno prostático específico (acrónimo en inglés PSA) [41]. Dicho examen se

TASA DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN HOMBRES EN LA REPÚBLICA ARGENTINA ESTANDARIZADAS POR EDAD

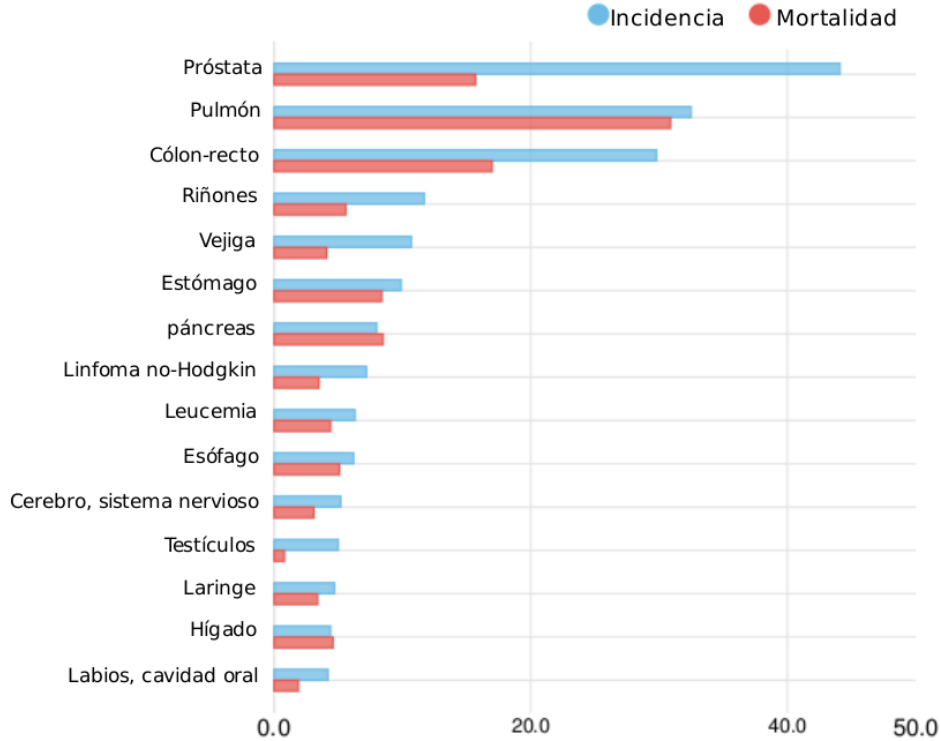


Figura 2.2: Estadísticas GLOBOCAN (2012), sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en la Argentina. En el eje de las ordenadas: el tipo de cáncer; en el eje de las abscisas: la tasa de incidencia (azul) y de mortalidad (rojo) estandarizadas por edad.

realiza a través de un análisis de sangre y si el valor del antígeno es anormal (≥ 4 ng/mL), se contempla la posibilidad de la existencia de un tumor en la próstata [42]. Otra técnica diagnóstica comúnmente usada es la exploración física de la glándula prostática a través de un examen dígito-rectal [43]. Es oportuno mencionar, que ambos estudios por sí solos, no son suficientes para determinar un cáncer de próstata. Un nivel anormal del antígeno PSA en la sangre o un aumento del tamaño de la glándula prostática pueden también indicar un tumor de próstata benigno [44]. Por lo tanto, los resultados sospechosos de estas pruebas, dan lugar a un ulterior examen diagnóstico de mayor exactitud, en donde se realiza la extracción de una muestra tisular de la próstata o biopsia para un análisis más detallado [32]. Otros exámenes diagnósticos que pueden indicarse son la ecografía endorrectal, la tomografía computada o la resonancia magnética nuclear (RMN), la cual se considera la técnica más sensible en las primeras etapas del desarrollo de las metástasis. Las imágenes de RMN se pueden realizar mediante las secuencias morfológicas convencionales y también mediante estudios funcionales con imágenes de difusión ponderada (DWI).

TASA DE INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN HOMBRES EN EL MUNDO ESTANDARIZADAS POR EDAD

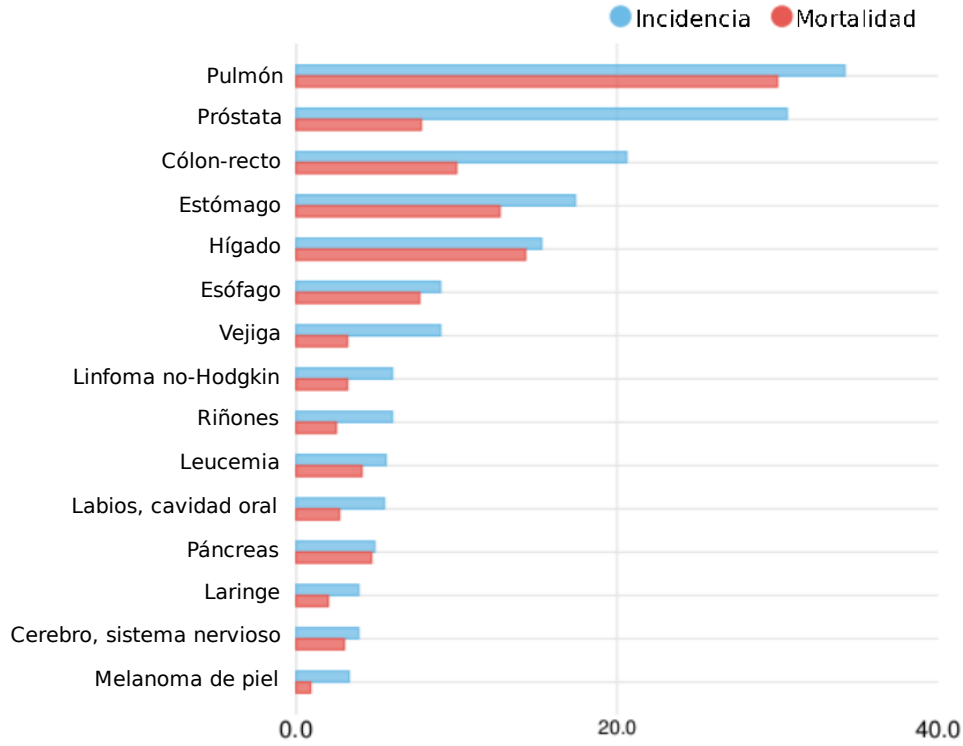


Figura 2.3: Estadísticas GLOBOCAN (2012), sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata a nivel mundial. En el eje de las ordenadas: el tipo de cáncer; en el eje de las abscisas: la tasa de incidencia (azul) y de mortalidad (rojo), estandarizadas por edad.

Estos últimos, evalúan la difusión del agua, la cual es mayormente obstaculizada por el tejido neoplásico hipercelulósico respecto al tejido sano [45, 46].

En el estadio avanzado de la enfermedad, para el diagnóstico de las metástasis óseas, los métodos estándar usados en Medicina Nuclear son la técnica de gamma-grafía corporal y la técnica SPECT, ambas con la administración de Tecnecio-99 metaestable marcado con Metilén Difosfonato ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) al paciente en estudio. Mediante estas técnicas es posible establecer la extensión de la enfermedad cuando se encuentra diseminada a los huesos del cuerpo [43].

Los especialistas del cáncer usan distintos sistemas de estadificación para describir de forma estándar cuán lejos se ha propagado un cierto tipo de cáncer. Entre ellos se encuentra la clasificación TNM, la cual se basa en una estadificación mediante letras y números [47]. La letra T, se refiere a la extensión del tumor primario dentro de la próstata y en los tejidos directamente vecinos. La letra N, se usa cuando el cáncer se ha propagado a los ganglios o nódulos linfáticos cercanos y la

letra M, se emplea cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo, es decir cuando ha producido metástasis. Las letras son seguidas por un número de 0 a 4 que representa la extensión del tumor. No obstante, aunque este sistema de estadificación sea comúnmente usado en medicina oncológica, para el cáncer de próstata el sistema de clasificación más usado es el puntaje de Gleason [48]. Este sistema determina el grado de agresividad del cáncer de próstata analizando muestras de células extraídas de la glándula prostática. Si en el análisis histológico de la muestra se observan células cancerosas con distintos grados de diferenciación, se seleccionan dos zonas de la muestra y se les asigna un número de 1 a 5. Luego se suman dichos números y se obtiene un número final entre 2 y 10. En general, se asigna un puntaje comprendido entre 2 y 6 para un cáncer poco agresivo y de crecimiento lento. Si la agresividad es intermedia se le asigna un puntaje de 7, y si el cáncer de próstata es muy agresivo se le da un puntaje entre 8 y 10. En este último caso, el cáncer extravasa los confines de la próstata, permitiendo a las células cancerígenas abandonar el tumor primario y dirigirse hacia otras partes del cuerpo, preferentemente al tejido óseo [49]. Allí forman metástasis óseas, que son la causa del dolor y de los eventos relacionados con el esqueleto (SRE), como son la compresión de la espina dorsal, las fracturas patológicas, la hipercalcemia de origen tumoral y el dolor óseo severo típicos del estadio avanzado de esta enfermedad [50].

En conclusión, un diagnóstico precoz y una correcta estadificación del cáncer de próstata pueden mejorar el pronóstico del paciente y ayudar al médico tratante a prevenir una progresión de la enfermedad hacia otras partes del cuerpo. En cambio, si la detección ocurre en un estadio avanzado de la enfermedad, la posibilidad de curación es menor. Por lo tanto, es competencia del médico tratante, diagnosticar correctamente el estadio de la enfermedad para poder prescribir el tratamiento que mejor se adapte a la condición del paciente y obtener así los mejores resultados terapéuticos posibles.

2.2.3 Metástasis óseas

Anteriormente se dijo que el ^{223}Ra posee una alta afinidad por los huesos, especialmente por las metástasis óseas. Para comprender mejor el ambiente en donde el ^{223}Ra ejercerá su efecto terapéutico se presentan a continuación algunos conceptos básicos sobre la anatomía y la fisiología de los huesos, como así también sobre las interacciones que ocurren entre las células cancerosas provenientes del tumor primario de la próstata y el tejido óseo.

Los huesos están compuestos principalmente por un tipo especializado de tejido conectivo, constituido por células llamadas osteocitos y componentes extra celulares calcificados. Podemos distinguir dos tipos de tejido, el tejido cortical o compacto y el tejido trabecular o esponjoso. La proporción de ambos tejidos varía según el tipo de hueso. El hueso cortical es denso y sólido, se encuentra sobre todo en el cuerpo

de los huesos largos y constituye aproximadamente el 80% del esqueleto. El hueso trabecular constituye el 20% restante y se encuentra en el interior de los huesos planos, en los cuerpos vertebrales y en los extremos de los huesos largos [51]. Los huesos cuentan con vasos sanguíneos y nervios que irrigan e inervan su estructura como se observa en la figura 2.4 ¹.

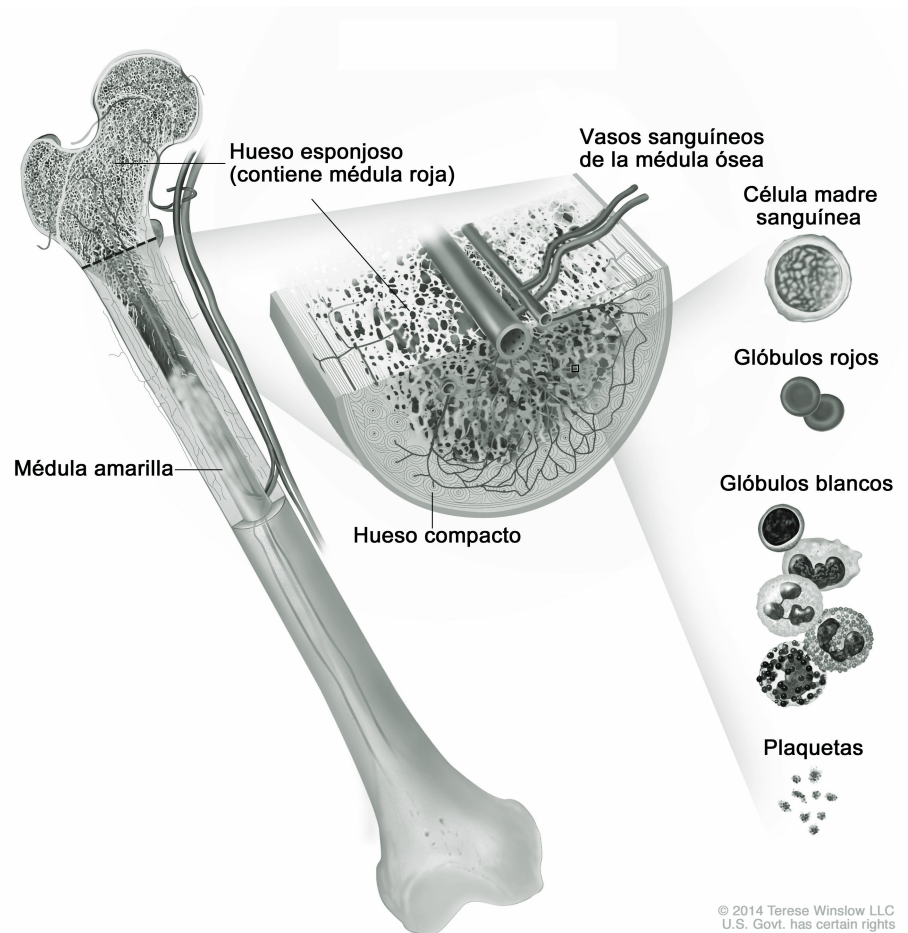


Figura 2.4: Estructura de un hueso largo y detalles de los principales componentes de la médula ósea roja alojada en las cavidades del hueso esponjoso o trabecular.

En el interior de la mayoría de los huesos, en las cavidades llamadas trabéculas, se encuentra alojada la médula ósea, la cual constituye el 4% del total de la masa corporal del ser humano [52]. La misma, es un tipo de tejido biológico formado principalmente por la médula roja y la médula amarilla (ver figura 2.4). La médula roja ocupa los nichos trabeculares del tejido óseo esponjoso y está compuesta por

¹Imagen disponible en: Terese Winslow LLC - Medical and Scientific Illustration - <<http://www.teresewinslow.com>>

células indiferenciadas con función hematopoyética o células madre. Es decir, que son las progenitoras de todas las células sanguíneas de cuerpo [51]. Dada su composición, la médula ósea roja es considerada un tejido de elevada radiosensibilidad y el umbral de dosis absorbida por la misma no debe superar los 2 Gy [53, 54]. La médula amarilla, en cambio, está formada principalmente por tejido adiposo y se localiza en los canales medulares de los huesos largos [51].

El hueso sano es un tejido sujeto a renovación continua a través del proceso de remodelación ósea, es decir, el reemplazo de tejido esquelético viejo con tejido óseo nuevo, más elástico y competente. Este mecanismo se puede diferenciar en dos procesos naturales que conviven en equilibrio para mantener constante la densidad y estructura ósea. Los mismos se conocen con el nombre de formación y resorción ósea. Por un lado, el proceso de formación está mediado por células osteoblásticas, cuya función es la de sintetizar la matriz ósea, y también la de participar en el desarrollo y el crecimiento de los huesos. Por otro lado, la resorción ósea se produce por medio de células osteoclasticas o multinucleadas encargadas de degradar, reabsorber y remodelar los huesos [55]. Podemos observar en la figura 2.5 una representación del proceso de remodelación ósea, donde se aprecia a los osteoclastos degradando y absorbiendo el hueso y a los osteoblastos formando una nueva matriz ósea¹.

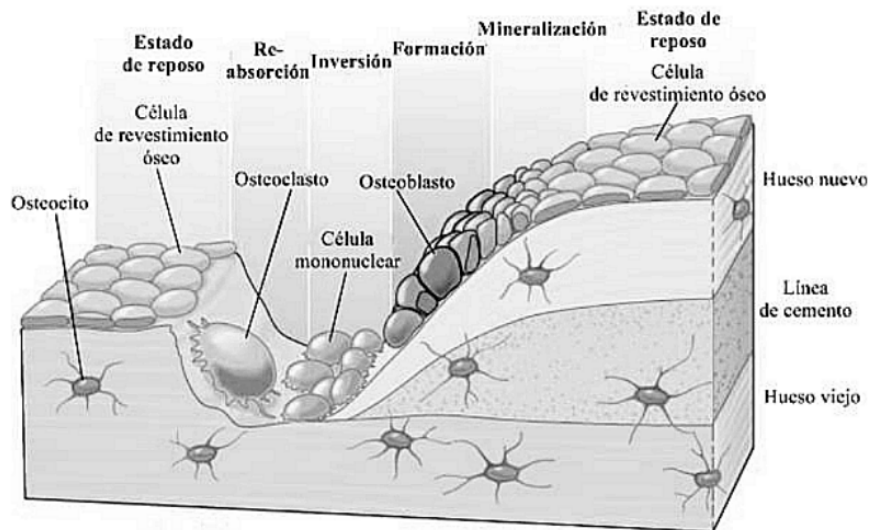


Figura 2.5: Células óseas activas durante el mecanismo de remodelación ósea.

Cuando las células cancerosas migran del tumor primario de la próstata, viajan por el cuerpo hasta encontrar un ambiente propicio para su proliferación. Al encontrarlo, se adhieren al nuevo órgano o tejido para continuar con su desarrollo. En

¹Imagen disponible en: <<http://www.nutriendotusalud.es>>

este tipo de cáncer se adhieren principalmente a los huesos e interactúan con las células de la matriz ósea para favorecer su propio crecimiento [56].

La formación de metástasis en los huesos es un evento complejo. Por un lado, el propio organismo produce distintos factores y nutrientes que facilitan el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas en los huesos. Por otro lado, estas células cancerosas segregan factores que pueden estimular la proliferación y maduración de los osteoblastos y los osteoclastos, rompiendo con el equilibrio dinámico de formación y resorción ósea [56]. La aparición de estos eventos, desencadena la degeneración del tejido óseo y la aparición de metástasis en los huesos. Las mismas están asociadas a un dolor óseo persistente debido a que estos factores también juegan un papel importante en la sensibilización del tejido neural frente a estímulos químicos y térmicos. Esto produce una sensibilidad anormal en la piel debido a la presión que se genera (alodinia e hiperalgesia) y dolores en los músculos, en los tendones, en las articulaciones y en los tejidos profundos que están en contacto con los huesos [57]. La pérdida de la integridad esquelética incluye también el riesgo de fracturas patológicas y la compresión de la médula espinal. Por consiguiente, a medida que avanza el cáncer de próstata, empeora el estado de salud y la calidad de vida de estos pacientes. Para contrarrestar el deterioro físico y el dolor causado por las metástasis óseas, se recurre con frecuencia a las terapias con radiofármacos que emplean radionucleidos como el ^{223}Ra , el cual ha también demostrado aumentar la sobrevida en los pacientes que padecen esta enfermedad [58].

Capítulo 3

Tratamiento terapéutico con ^{223}Ra

En la actualidad, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), con metástasis esqueléticas sintomáticas y sin enfermedad metastásica visceral conocida, se realiza mediante el radiofármaco Dicloruro de Radio-223 (Xofigo®; Bayer AG) [14, 15, 58]. Su efecto terapéutico se debe a la presencia de los radionucleidos ^{223}Ra y su progenie que irradian, principalmente con partículas alfa, a las células cancerosas en el microambiente tumoral, minimizando la toxicidad a los tejidos sanos circundantes debido al corto alcance de estas partículas [10, 59, 60].

3.1 Propiedades físicas y químicas de ^{223}Ra y su progenie

El Dicloruro de Radio-223 es un radiofármaco cuya estructura química presenta dos átomos de Cloro (Cl_2) unidos por enlaces iónicos a un átomo de Radio-223 (^{223}Ra). El ^{223}Ra es un radionucleido que se produce naturalmente durante la serie de decaimiento del Uranio-235 (^{235}U). En la figura 3.1 se muestra la cadena de desintegración de ^{223}Ra con una progenie radiactiva de seis hijas hasta llegar al ^{207}Pb , que es un átomo estable [59]. Durante la desintegración de toda la cadena se emiten principalmente cuatro partículas alfa y dos partículas beta. También se emite radiación gamma pero en una proporción mucho menor respecto a las emisiones alfa y beta.

Una de las características principales del ^{223}Ra , que lo hace idóneo para el tratamiento de pacientes con CPRC y con metástasis óseas es su similitud química con el calcio, el principal componente de los huesos [61]. El ^{40}Ca y el ^{88}Ra , son metales alcalino-térreos que pertenecen al grupo II de la tabla periódica. Ambos átomos poseen dos electrones en el orbital “s” de la capa externa de valencia, por lo cual muestran propiedades químicas y físicas similares [62]. En este sentido, el ^{223}Ra al ser un mimético del calcio, también forma complejos con el mineral óseo

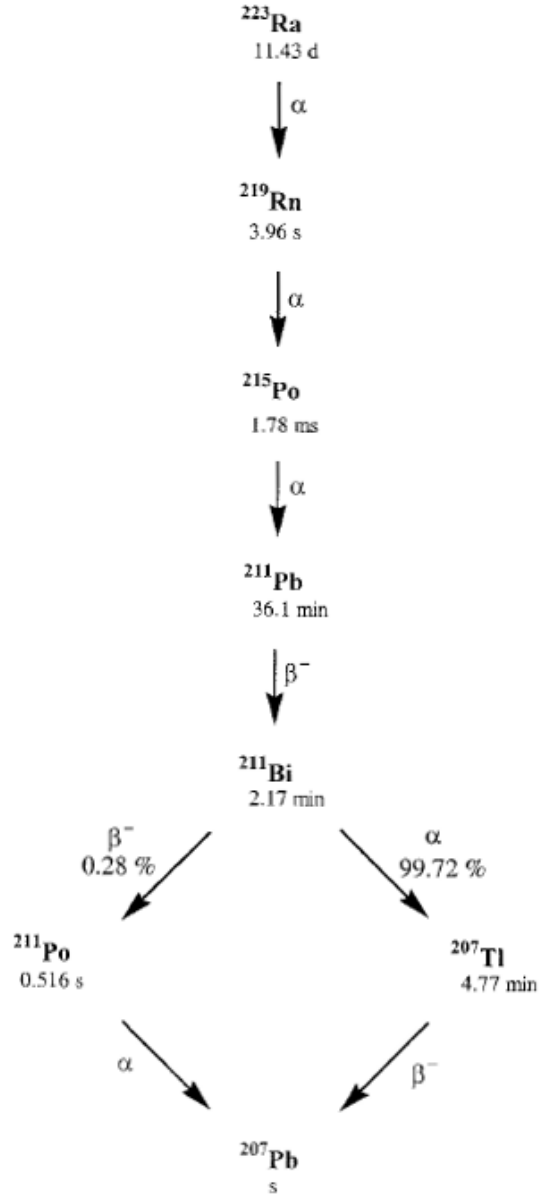


Figura 3.1: Esquema de desintegración del ^{223}Ra y su progenie con los períodos de semidesintegración de los radionucleidos de la cadena. El último átomo de la cadena, el ^{207}Pb , es estable (s).

hidroxiapatita en áreas de remodelación ósea activa, entre las cuales se encuentran las metástasis óseas. Al concentrarse en la matriz ósea, este radionucleido y su progenie radiactiva irradian a las células cancerígenas vecinas provocándoles rupturas en la doble cadena de ADN e induciéndolas a la apoptosis [63]. En la figura 3.2 se muestra una imagen representativa de la deposición de ^{223}Ra y su progenie sobre la

superficie del hueso, en el cual se verifica el proceso de remodelación ósea. Este radionucleido se incorpora en la matriz ósea desde la sangre, en la cual viene inyectado el radiofármaco.

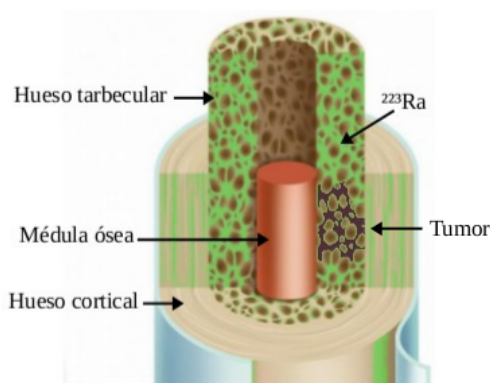


Figura 3.2: Deposición de ^{223}Ra y su progenie (verde) sobre la superficie del hueso en la matriz ósea, en la cual se verifica remodelación ósea activa.

El ^{223}Ra se puede obtener de forma natural y en pequeñas cantidades a partir del decaimiento del Uranio-235 (^{235}U). Este último, es un elemento radiactivo que existe desde la formación de la tierra en la corteza terrestre y posee un período de semidesintegración de $7,04 \times 10^8$ años [64]. El proceso natural de producción de ^{223}Ra requiere muchos años, por lo cual para su uso en clínica existe una manera más conveniente de producirlo y es mediante un generador de Actinio-227, Torio-227 y Radio-223 ($^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$). Como se observa en la figura 3.3 el ^{227}Ac se produce artificialmente al exponer ^{226}Ra natural bajo un haz de neutrones. El ^{226}Ra posee una sección transversal de absorción de aproximadamente 14 barn y produce ^{227}Ra , el cual decae al ^{227}Ac emitiendo partículas beta con un período de semidesintegración de 42 minutos. Luego, el ^{227}Ac decae al ^{227}Th con un período de semidesintegración de 21,7 años, que a su vez decae al ^{223}Ra con un período de semidesintegración de 18,7 días [65]. De esta manera, el ^{223}Ra puede ser eluído directamente del generador y administrado al paciente en la práctica clínica.

La cadena de desintegración del ^{223}Ra es compleja. Las partículas alfa, beta y la radiación gamma emitidas por él mismo y por su progenie poseen diferentes energías y probabilidades de emisión. La energía total emitida al final de la cadena es de 28,2 MeV, de los cuales el 95% proviene de las emisiones alfa, el 3,2% de las beta y menos del 2% de las emisiones gamma [6]. En la tabla 3.1 se aprecian los períodos de semidesintegración de los radionucleidos de la cadena, siendo el más largo el del ^{223}Ra con 11,43 días; también se aprecian el tipo de emisión más probable por cada 100 desintegraciones y la energía de cada emisión [66]. En la misma tabla, se puede observar que las partículas alfa emitidas por la cadena de desintegración del ^{223}Ra poseen energías dentro de un rango comprendido entre aproximadamente 5,5 MeV y

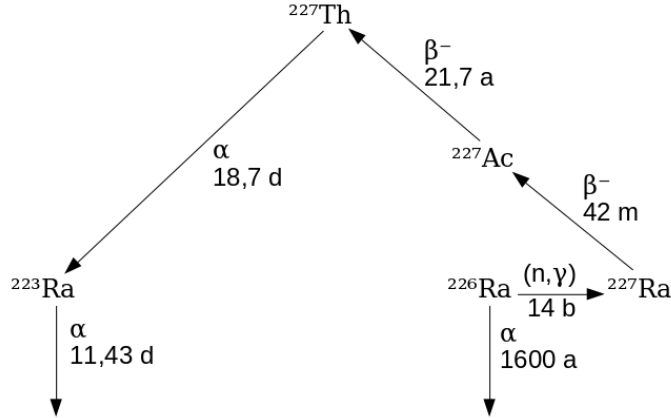


Figura 3.3: Esquema de producción de ^{223}Ra mediante la irradiación de ^{226}Ra con neutrones. En la cadena de decaimiento se producen dos partículas beta y una alfa hasta llegar al ^{223}Ra .

7,5 MeV. Las energías de las partículas beta más probables son de 470,9 keV y 492,5 keV, mientras que las principales emisiones gamma poseen energías entre 80-84 keV, 144-154 keV, en 270 keV y en 351 keV aproximadamente.

No obstante, las emisiones gamma que se observan en la tabla 3.1 comprendan aproximadamente el 1,1% de la energía total emitida por la desintegración de la cadena del ^{223}Ra . Un número elevado de informes recientes sostiene la viabilidad de realizar gammagrafías con ^{223}Ra y su progenie, lo cual permite realizar estudios dosimétricos de estos radionucleidos en el cuerpo de los pacientes inyectados con este radiofármaco [6].

Las partículas alfa, emitidas por el ^{223}Ra y su progenie, poseen una elevada energía y un rango de alcance corto respecto a las partículas beta, lo cual se traduce en una alta transferencia lineal de energía (acrónimo en inglés LET) y en una elevada ionización del tejido biológico que atraviesan [9]. En la tabla 3.2 se pueden apreciar los rangos de las partículas alfa del ^{223}Ra y de su progenie en dos medios diferentes, aire y tejido blando. Los valores en aire van desde 4 cm hasta 7 cm aproximadamente, mientras que para el tejido blando, los rangos oscilan entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$ (≤ 10 diámetros celulares). Esta característica es muy importante desde el punto de vista terapéutico debido a que éstas partículas, una vez localizadas en las lesiones óseas, depositan la mayor parte de su energía en un radio relativamente pequeño, principalmente en la zona tumoral, mitigando así los efectos adversos sobre el tejido sano circundante [18]. Por lo tanto, el alto LET de las partículas alfa emitidas por el ^{223}Ra y sus hijas da lugar a una citotoxicidad concentrada en el microambiente tumoral [67].

Se observa también en la tabla 3.2 que el rango de las partículas alfa disminuye drásticamente al pasar del aire al tejido. Esto se debe a que el tejido tiene una mayor densidad respecto al aire. Por consiguiente, en el tejido las partículas alfa interactúan

Tabla 3.1: Radionucleidos de la cadena de desintegración del ^{223}Ra , con los períodos de semidesintegración, el tipo y energía de emisión y el número de emisiones por tipo de radiación cada 100 desintegraciones.

Radionucleidos	Período de semidesintegración	Tipo de Emisión	Energía (keV)	Radiación emitida c/100 desintegraciones
^{223}Ra	11,43 d	α	5539,43	10,6
		α	5606,99	25,8
		α	5715,84	49,6
		α	5747,14	10,0
		γ	80-84	39,4
		γ	94-95,5	8,5
		γ	144-155	9,2
		γ	269,46	14,2
		γ	323,87	4,1
^{219}Rn	3,96 s	α	6424,80	7,9
		α	6553,00	12,6
		α	6819,20	79,4
		γ	271,23	11,1
		γ	401,81	6,8
^{215}Po	1,78 ms	α	7386,10	99,9
^{211}Pb	36,10 min	$\beta-$	470,90	91,3
		γ	404,83	3,8
^{211}Bi	2,17 min	α	6278,50	16,2
		α	6622,40	83,6
		$\beta-$	172,90	0,3
		γ	351,03	13,0
^{211}Po	0,52 s	α	7450,20	98,9
^{207}Tl	4,77 min	$\beta-$	492,50	99,7
^{207}Pb	Estable	-	-	-

con un mayor número de átomos por unidad de camino recorrido, ionizando el medio y perdiendo rápidamente su energía. Mientras esto ocurre, la sección transversal de la interacción aumenta, lo cual resulta en una mayor probabilidad de interacción y deposición de energía al final de su recorrido antes de frenarse. Este pico de energía es conocido como pico de Bragg. En la figura 3.4 se puede apreciar, a modo de ejemplo, el LET de dos partículas alfa de diferentes energías en función de la distancia recorrida en agua, cuya densidad es similar a la del tejido blando [68]. Sobre el eje de las abscisas también se observa el rango y el LET de electrones emitidos con energías entre 100 keV y 500 keV.

Teniendo en cuenta las propiedades físicas del ^{223}Ra y de sus hijas vistas en

Tabla 3.2: Rango de las partículas alfa emitidas por el ^{223}Ra y su progenie durante la desintegración total de la cadena, en dos medios diferentes; aire y tejido blando.

Radionucleido	Energía (MeV)	R_{aire} (cm)	R_{tejido} (μm)
^{223}Ra	5,78	4,5	45,85
^{219}Rn	6,88	5,9	59,54
^{215}Po	7,53	6,7	68,17
^{211}Bi	6,62	5,5	56,20
^{211}Po	7,45	6,6	67,09

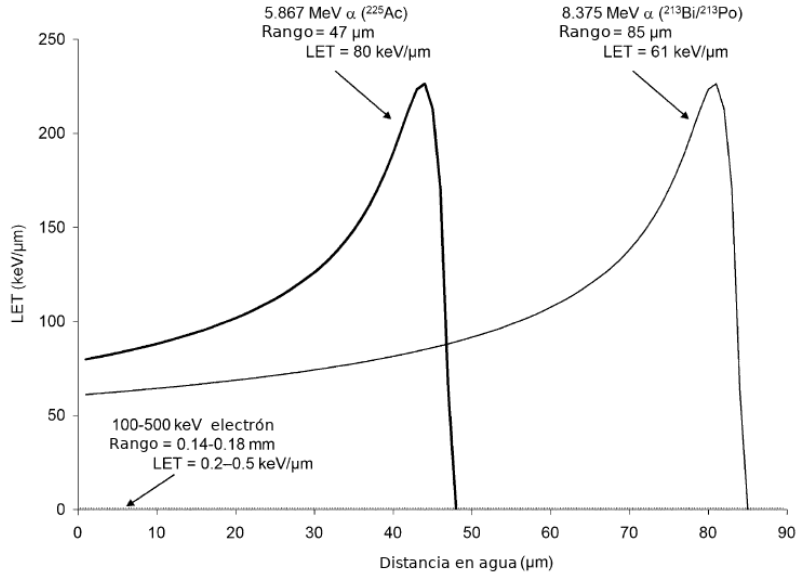


Figura 3.4: Transferencia lineal de energía (acrónimo en inglés LET) para dos partículas alfa, emitidas con diferentes energías, en función de la distancia recorrida en agua. Las posiciones de los picos de Bragg se relacionan con la energía inicial de cada partícula.

éste capítulo, se propone realizar el paso previo a uno de los objetivos principales del presente trabajo. Este consiste en adquirir imágenes de ^{223}Ra y su progenie con una cámara gamma, de un paciente bajo tratamiento terapéutico con Dicloruro de Radio-223, con el fin de realizar un estudio de biodistribución y dosimetría del ^{223}Ra y su progenie. Como se vio en la tabla 3.1, los gammas más probables emitidos por la cadena de desintegración del ^{223}Ra , contribuyen con una pequeña parte de la energía total emitida por toda la cadena ($\sim 1\%$). Debido a este hecho y al

número reducido de emisiones gamma, para poder realizar imágenes de ^{223}Ra y su progenie, es necesario calibrar la cámara gamma en las energías más probables del radiofármaco de interés. Se recomienda utilizar tres o cuatro ventanas energéticas de adquisición, que incluyan a las energías de los gammas más probables, de modo tal que se puedan detectar el mayor número de fotones posibles y aumentar la señal registrada en las imágenes por la cámara. No obstante, se podrían adquirir imágenes discriminando los diferentes picos del espectro de emisión para tratar de identificar las distintas etapas de la cadena de decaimiento del ^{223}Ra . Si bien técnicamente se podrían implementar, sería imposible realizarlo con pacientes debido a que implicaría mantener al paciente inmóvil durante varias horas. Esto se debe a que la actividad de ^{223}Ra inyectada al paciente es baja, la componente gamma detectable por el sistema de medición como se vio también es pequeña y en general se aplica a pacientes que padecen mucho dolor como consecuencia de las metástasis óseas.

Por otro lado, la curva de eficiencia de detección de la cámara gamma en función de la energía de los fotones detectados es una característica conocida de los detectores de NaI(Tl) (como el utilizado en nuestros estudios) y realizar un análisis para las diferentes energías del espectro detectado estaría fuera del alcance del trabajo realizado. De todos modos, se obtiene un factor de sensibilidad específico para el ^{223}Ra , que estaría teniendo en cuenta la sumatoria de esta dependencia energética de la eficiencia de detección.

En nuestro estudio, se medirá en primer lugar el espectro energético de una muestra del radiofármaco Dicloruro de Radio-223 con la cámara gamma. El análisis del mismo permitirá determinar la energía máxima de los fotopicos de emisión del ^{223}Ra y su progenie, los cuales deberán corresponder con las energías más probables de la radiación gamma emitida vistas en la tabla 3.1. Una vez identificadas estas energías serán establecidas en el sistema de detección, mediante la definición de ventanas energéticas centradas en los fotopicos. El ancho de cada ventana será aproximadamente de un $\pm 20\%$ de la energía máxima de cada pico energético. Durante las adquisiciones las ventanas discriminarán a los fotones cuyas energías se encuentren dentro de su rango de energías. Estos fotones serán procesados como cuentas o pulsos por la cámara gamma y finalmente serán registrados en las imágenes.

3.1.1 Espectro energético de ^{223}Ra y su progenie

El procedimiento para obtener el espectro de emisión de energía de ^{223}Ra y su progenie consistió en colocar una fuente de ^{223}Ra a una distancia de aproximadamente 10 cm del detector de la cámara gamma; desprovista de los colimadores, como se muestra en la figura 3.5. La medición se debe realizar sin colimadores para evitar la dispersión de la radiación en el plomo de cada colimador y la consecuente producción de rayos X [69]. El espectro energético que se obtuvo para el ^{223}Ra y su progenie, se puede observar en la figura 3.6 donde se aprecian los picos correspondientes a las



Figura 3.5: Disposición experimental para medir el espectro de ^{223}Ra y su progenie mediante la cámara gamma Symbia Intevo Excel (FUESMEN).

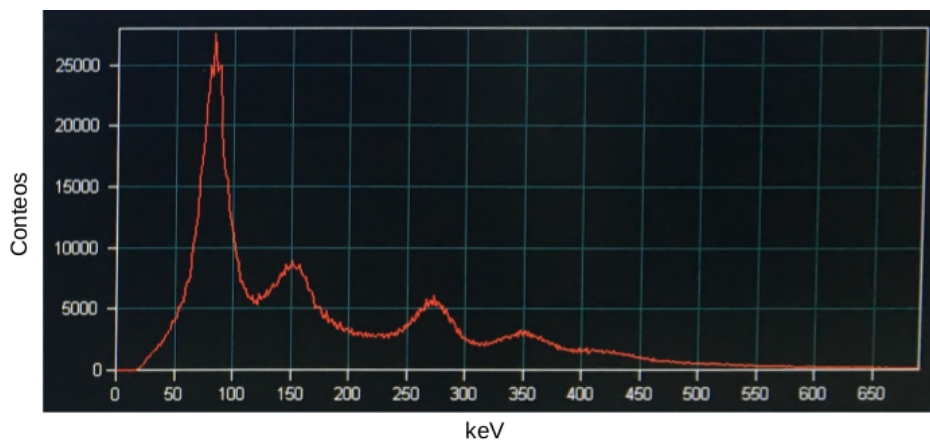


Figura 3.6: Espectro energético del ^{223}Ra y su progenie adquirido con el equipo empleado para realizar nuestros estudios (Cámara gamma Symbia Intevo Excel SIEMENS). Se observan picos energéticos de 82 keV, 154 keV, 270 keV y 351 keV aproximadamente.

emisiones gamma más probables. También se observa que, en correspondencia con cada fotopico de emisión, se encuentra una curva con forma de campana en lugar de una delta. Esto se debe a la radiación dispersa, que se genera por la atenuación de la misma en el cuerpo del paciente y en otros objetos, como la camilla en donde se encuentra el mismo paciente, antes de ser detectada por la cámara. En la figura 3.6 también se observa que el fotopico de mayor intensidad, es decir, con el mayor

número de fotones detectados es el de aproximadamente 82 keV. Este pico en el espectro energético del ^{223}Ra y su progenie, se superpone con la eventual emisión de rayos X característicos provenientes de la excitación del Pb del colimador empleado (K_{β} a 84,9 KeV) durante la adquisición de imágenes del paciente. Esta contribución contamina las imágenes degradando el contraste, pero su contribución es mínima y no impide la factibilidad de adquirir imágenes que representen la distribución del ^{223}Ra y su progenie en el cuerpo del paciente [70].

Por consiguiente, para la adquisición de las imágenes del paciente, se establecerán ventanas energéticas que comprendan a los cuatro fotopicos de emisión del ^{223}Ra y su progenie, que se observan la figura 3.6. Cada ventana tendrá un ancho del $\pm 20\%$ de la energía del fotopico que contiene, para obtener el mayor número de cuentas posibles y al mismo tiempo reducir la contribución de la radiación dispersa mejorando la calidad de las imágenes. Es preciso mencionar que, el espectro energético que se obtiene para los pacientes inyectados con el radiofármaco difiere con el espectro energético obtenido con la fuente de calibración en la componente compton debido a la interacción de los fotones con el paciente. Obviamente, esta componente dependerá de la contextura del paciente.

Las propiedades químicas y físicas de ^{223}Ra y su progenie vistas en esta sección demuestran la preferencia en la elección de este radiofármaco, principalmente emisor de partículas alfa, para el tratamiento del cáncer de próstata con metástasis óseas.

3.2 Ensayos clínicos preliminares de Dicloruro de Radio-223

El Dicloruro de Radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$) fue introducido en la práctica clínica en el año 2013, bajo el nombre comercial de Xofigo® (Bayer Pharmaceuticals Inc.). Los beneficios y recomendaciones de uso están incluidos en las principales pautas europeas y estadounidenses para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. El ^{223}Ra y su progenie han demostrado tener un potente efecto antitumoral en los pacientes con esta enfermedad [71, 72, 73].

El primer ensayo con ^{223}Ra y sus hijas en humanos fue diseñado en el año 2005 por Nilsson y Larsen et al. con el objetivo de estudiar la seguridad y tolerabilidad de este radionucleido [72], así como también los efectos paliativos relacionados con el dolor. Los datos obtenidos de este primer estudio reportaron una buena tolerancia del ^{223}Ra y su progenie en dosis terapéuticas relevantes para el tratamiento. Así mismo, se demostró una reducción del dolor corporal producido por las metástasis óseas y niveles alentadores de los marcadores séricos (PSA y fosfatasa alcalina), indicando un efecto anticancerígeno.

El siguiente paso en la aprobación del radiofármaco marcado con ^{223}Ra fue la realización de un segundo ensayo, esta vez de fase II, en el cual se seleccionaron

pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas que necesitaban radioterapia de haz externo (EBRT) para aliviar el dolor [71]. Los datos obtenidos demostraron una buena tolerancia del ^{223}Ra y su progenie en los pacientes que realizaron el ensayo.

Los resultados prometedores del primer y segundo ensayo en humanos mostraron una evaluación favorable del perfil de seguridad del radiotrazador y un beneficio de supervivencia global de los pacientes. Por lo cual, se realizó un tercer y último ensayo multinacional aleatorio conocido como ALSYMPCA [74]. El estudio fue realizado por Parker et al. en 921 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y con metástasis óseas sin metástasis viscerales. El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del Dicloruro de Radio-223, comparándolo con un fármaco placebo. En la figura 3.7 se observan los resultados obtenidos por el ensayo ALSYMPCA [58]. El dato más sobresaliente del estudio fue un aumento de la sobrevida de los pacientes que recibieron el radiofármaco marcado con ^{223}Ra , respecto a los que recibieron el fármaco placebo.

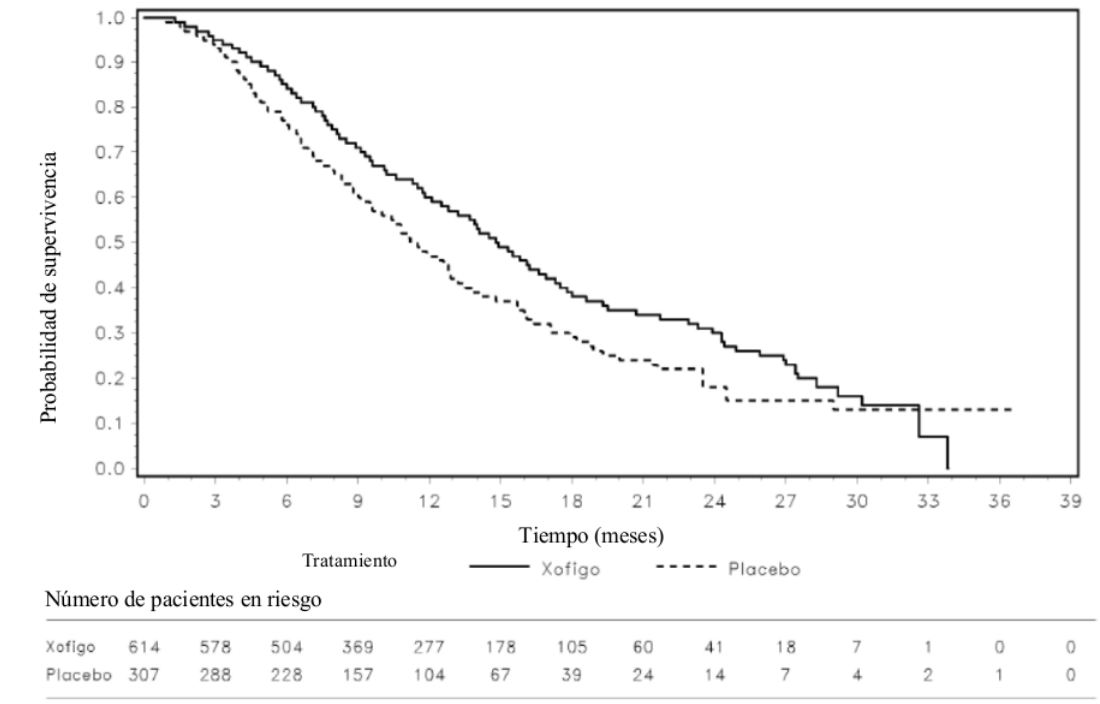


Figura 3.7: Resultados obtenidos por Parker et al. sobre la supervivencia global de pacientes con CPRC y con metástasis óseas tratados con Dicloruro de Radio-223 (Xofigo®) y con un placebo.

Los distintos ensayos demostraron que, el ^{223}Ra y su progenie son los primeros radionucleidos, emisores principalmente de partículas alfa, en aumentar la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración y

con metástasis óseas. También se demostró que retarda la aparición de los eventos relacionados con el esqueleto mencionados en el Cap. 2, mejorando la calidad de vida de los pacientes [58].

3.3 Posología

El radiofármaco se presenta en un vial como solución de Dicloruro de Radio-223 con el nombre comercial de Xofigo[®] de Bayer Inc. Cada vial contiene una concentración de actividad de 1100 kBq/mL (29,7 μ Ci/mL) y una actividad total de 6,6 MBq a la fecha de referencia, que se encuentra escrita en el rótulo adhesivo del contenedor del radiofármaco. Su forma farmacéutica es una solución inyectable transparente, radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas. Es un radioisótopo que se desintegra y no es metabolizado por el organismo. Posee un período de vida útil de 14 días conservándolo a temperatura ambiente. La vía de administración es intravenosa y no requiere de una preparación especial del paciente previa a su aplicación. La dosis terapéutica recomendada según la pauta posológica de Xofigo[®] es de 55 kBq (1,49 μ Ci) por kilogramo de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas con un total de 6 inyecciones [75]. El volumen administrado a un paciente debe calcularse a partir de las siguientes consideraciones:

- 1. Peso corporal del paciente (kg)
- 2. Nivel de dosis de 55 kBq/kg por peso corporal del paciente
- 3. Concentración de radiactividad del producto a la fecha de referencia (1100 kBq/mL; 29,7 μ Ci/mL)
- 4. Factor de corrección por la desintegración física del ²²³Ra

finalmente el volumen se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$V_a = \frac{P_c \times 55 \text{ kBq/kg}}{F_d \times 1100 \text{ kBq/kg}} \quad (3.1)$$

donde V_a es el volumen a administrar en mililitros (mL), P_c es el peso corporal del paciente en kilogramos (kg) y F_d es el factor de corrección por la desintegración del radionucleido, que se obtiene a partir de la tabla 3.3 contando los días antes o después de la fecha de referencia escrita en el rótulo del contenedor del radiofármaco [75].

Inmediatamente antes y después de la aplicación, debe determinarse la actividad neta del radiofármaco administrada al paciente. Para ello, se debe medir con un calibrador de dosis adecuado la actividad del inyectable antes y después de su administración. El calibrador de dosis debe estar calibrado con un patrón de ²²³Ra trazable al Instituto Nacional de Normas y Tecnología (NIST) de los Estados Unidos

Tabla 3.3: Factor de corrección F_d por la desintegración del ^{223}Ra , determinado a partir de la fecha de referencia escrita en el rótulo adhesivo del contenedor del radiofármaco.

Días desde la fecha de referencia	Factor de corrección F_d	Días desde la fecha de referencia	Factor de corrección F_d
-14	2,296	0	0,982
-13	2,161	1	0,925
-12	2,034	2	0,870
-11	1,914	3	0,819
-10	1,802	4	0,771
-9	1,696	5	0,725
-8	1,596	6	0,683
-7	1,502	7	0,643
-6	1,414	8	0,605
-5	1,330	9	0,569
-4	1,252	10	0,536
-3	1,178	11	0,504
-2	1,109	12	0,475
-1	1,044	13	0,447
		14	0,420

de América. En la figura 3.8 se puede ver un típico calibrador de dosis presente en los servicios de Medicina Nuclear.

El uso de este radiofármaco está aumentando considerablemente en la práctica clínica y requiere una participación activa de la Medicina Nuclear, como principal proveedor de ^{223}Ra . Además de asegurar una correcta prestación del servicio, realizando los procedimientos logísticos y de seguridad necesarios para su utilización, el físico médico deberá construir una sólida colaboración entre los diferentes equipos de profesionales involucrados en la atención a los pacientes con CPRC y con metástasis óseas [63].

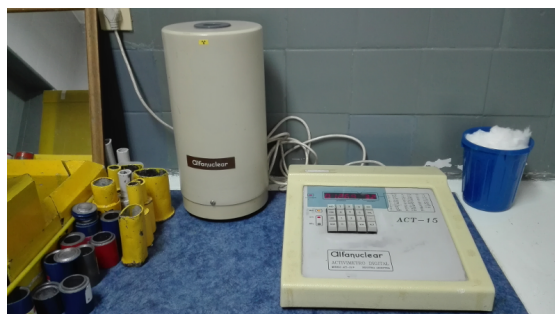


Figura 3.8: Calibrador de dosis típico de los servicios de Medicina Nuclear.

En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) del Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, autorizó el día 17 de mayo de 2016, a la firma Bayer Health-Care Pharmaceuticals Inc. la inscripción en el Registro de la A.N.M.A.T. de este radiofármaco. Es de venta exclusiva a unidades de Medicina Nuclear. Se produce en Noruega, y en Argentina es almacenado y distribuido por la empresa Tecnonuclear.

3.4 Perfil de toxicidad de ^{223}Ra y su progenie

El nivel de actividad que se administra en tratamientos terapéuticos con radionucleidos está limitado por la toxicidad hematológica resultante de la dosis absorbida por la médula ósea [76]. La sangre, como sustituto del órgano en riesgo, es decir, la médula ósea roja, se considera como el órgano crítico en este enfoque. El umbral de dosis generalmente aceptado en la sangre (como representativa de la médula roja) para evitar una grave mielotoxicidad, no debe exceder los 2 Gy [54].

Las consideraciones sobre la toxicidad de la médula debido a la administración de ^{223}Ra y su progenie es complicada. Una vez que el ^{223}Ra y sus hijas se han depositado sobre la superficie del hueso, el alto LET de las partículas alfa y la corta trayectoria de su recorrido en el tejido ($\sim 70\ \mu\text{m}$) inducen a una elevada mortalidad de las células cancerígenas. Por otro lado, debido a la estructura irregular del hueso trabecular, la médula ósea que se encuentra alojada en sus cavidades es irradiada de manera no uniforme. Por consiguiente, la dosis absorbida por este tejido es difícil de cuantificar. Algunas investigaciones afirman que la contribución más grande a la dosis absorbida administrada a la médula ósea roja se debe a la distribución del radiofármaco presente en la sangre luego de su administración [6]. Por tal motivo, no es recomendable indicar el tratamiento con ^{223}Ra cuando el paciente presenta problemas hematológicos, como por ejemplo la disminución de la producción de células sanguíneas de la médula ósea (anemia, trombocitopenia, neutropenia). Es obligación del médico tratante modificar o suspender de manera inmediata o permanente el tratamiento hasta recuperar los valores sanguíneos aceptables para proseguir con la terapia. Todo esto pone en evidencia la necesidad de poder contar con una dosimetría más específica en órganos y tejidos como éste.

Aún quedan por realizar estudios sistemáticos para evaluar los riesgos a mediano y largo plazo asociados con el ^{223}Ra y su progenie, debido al período de latencia del ^{223}Ra en el cuerpo, luego del tratamiento. Las cuestiones sobre las posibles neoplasias secundarias para los pacientes sometidos a esta radioterapia molecular están siendo actualmente analizadas, por lo cual no es posible determinar hoy en día el riesgo a mediano y largo plazo del uso de ^{223}Ra . En un análisis intermedio del ensayo ALSYMPCA, se observó que en el lapso de 1,5 años los eventos adversos más comunes fueron de tipo hematológicos; sin embargo, la incidencia de mielosupresión

en el ensayo fue baja, ($< 3\%$), y hubo solamente un reporte de fractura patológica ($< 1\%$). Tales resultados obtenidos por Parker et al. se encuentran actualmente disponibles, en forma resumida, en internet [58].

Respecto a la contaminación externa, el perfil de seguridad del ^{223}Ra y su progenie permite su administración con un régimen ambulatorio, donde una vez administrado el radiofármaco, el paciente puede retirarse del servicio de Medicina Nuclear sin fase de aislamiento o internación. Es obligación del médico tratante informar y dar las debidas recomendaciones al paciente, centrándose en una buena práctica de higiene, para minimizar la contaminación y la exposición de su entorno [77].

Capítulo 4

Biodistribución y dosimetría de ^{223}Ra y su progenie

La biodistribución de radionucleidos se define como la incorporación y la distribución de átomos radiactivos en el cuerpo. Se sabe que los núcleos de estos átomos al desintegrarse emiten radiación de diferentes tipos y energías, como el ^{223}Ra , visto en el Cap. 3. En el cuerpo, la actividad producida por los radionucleidos se puede cuantificar midiendo la radiación que emiten, es decir, midiendo el número de transiciones nucleares por unidad de tiempo. Los estudios de biodistribución permiten determinar la actividad presente en los distintos tejidos y órganos del cuerpo y también permiten evidenciar las vías de eliminación de los mismos.

Existen diferentes métodos para determinar la actividad en el cuerpo del paciente, así como también en órganos individuales, en la sangre, en la orina y en las heces. Por ejemplo, en el cuerpo la captación y la retención de la actividad, pueden estudiarse a través de imágenes planares adquiridas con una cámara gamma. En la sangre, es necesario realizar extracciones de pequeñas muestras de tejido sanguíneo en tiempos sucesivos a la aplicación del radiofármaco. Estas muestras son centrifugadas para extraer el plasma y luego se mide la actividad en ambas muestras por separado, mediante un contador gamma automático. Las excreciones orgánicas, generalmente se analizan mediante espectroscopia gamma, utilizando un detector de NaI(Tl) [78].

La actividad es un dato fundamental para el análisis dosimétrico de un radiofármaco. Su conocimiento permite calcular la dosis absorbida en los órganos y tejidos del cuerpo debido a la presencia de radionucleidos. Esta información es esencial porque permite determinar la cantidad de radiación absorbida en el cuerpo y evaluar la eficacia y los riesgos de la práctica clínica sobre la salud del paciente, ya sea en estudios diagnósticos como en aplicaciones terapéuticas.

4.1 Materiales y métodos

El presente estudio realizado sobre la biodistribución y dosimetría del ^{223}Ra y su progenie se divide en dos partes.

En la primera, se evaluó la biodistribución del ^{223}Ra y sus hijas en el cuerpo de un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración y con metástasis óseas. La evaluación se realizó mediante imágenes planares de ^{223}Ra y su progenie adquiridas con una cámara gamma. A partir de las imágenes se identificaron las regiones del cuerpo con mayor captación de actividad. Finalmente, se evaluaron las dosis absorbidas en distintas regiones de interés del cuerpo del paciente, mediante la metodología de cálculo MIRD (Medical Internal Radiation Dose) [1, 2].

En la segunda parte, se empleó un programa Monte Carlo dedicado a la Medicina Nuclear, llamado GATE (GEANT4 Application for Tomographic Emissions), con el fin de evaluar mediante simulaciones, un parámetro dosimétrico fundamental para el cálculo de la dosis absorbida. El formalismo MIRD denomina a este parámetro factor o valor S y lo define como la dosis media absorbida en la región blanco por desintegración de radionucleido en la región fuente. Mediante el programa GATE se realizaron simulaciones de esferas virtuales de agua con distintos radios, a cada una de las cuales se le aplicó una fuente de ^{223}Ra distribuida uniformemente en su volumen. Luego mediante los datos arrojados por el programa se calculó el valor S para cada esfera.

Con el fin de poder comparar los resultados de GATE, el radio de cada esfera simulada, fue elegido para obtener las mismas dimensiones de cada esfera disponible en el software OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling) [4]. OLINDA/EXM es un software de uso corriente en los servicios de Medicina Nuclear para estudios dosimétricos. El mismo se basa en el formalismo MIRD para el cálculo de la dosis absorbida en fantomas humanoides y en esferas de agua virtuales de distintas masas.

Finalmente, se realizaron simulaciones de un volumen idéntico a una de las regiones de interés (ROIs) evaluadas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, adquiridas con la cámara gamma, del paciente inyectado con el radiofármaco. A este volumen se le aplicó una fuente virtual de ^{223}Ra distribuida uniformemente en su interior. A partir de los datos obtenidos mediante las simulaciones se determinó el valor S para el fantoma. Este valor fue posteriormente comparado con el valor S calculado para una ROI del estudio dosimétrico realizado al paciente, bajo tratamiento terapéutico con ^{223}Ra , en la primera parte del presente trabajo.

4.2 Biodistribución de ^{223}Ra y su progenie

El estudio de biodistribución de ^{223}Ra y su progenie en el cuerpo, se realizó con la participación y el consentimiento voluntario de un paciente con cáncer de prósta-

ta resistente a la castración. Los pacientes admitidos a este tipo de tratamiento terapéutico, deben presentar evidencias de metástasis óseas detectadas previamente mediante un centellograma óseo con ^{99m}Tc -MDP. Como se vio en el Cap.3 el tratamiento completo que debe recibir el paciente cuenta con seis aplicaciones del radiofármaco administradas a intervalos de 4 semanas. En nuestro estudio se realizaron mediciones al paciente en dos de sus aplicaciones no consecutivas.

4.2.1 Protocolo de adquisición de imágenes

Teniendo en cuenta las características del decaimiento de la totalidad de la cadena de desintegración del ^{223}Ra vistas en el Cap. 3 se diseñó un protocolo de adquisición de imágenes de ^{223}Ra y su progenie, del paciente bajo tratamiento, para la cámara gamma usada en nuestros estudios modelo Symbia Intevo Excel de SIEMENS. El protocolo diseñado, que se muestra en la tabla 4.1, especifica una serie de datos relativos al paciente en estudio, a la cámara gamma y a las propiedades físicas del radionucleido empleado.

Tabla 4.1: Protocolo de adquisición para imágenes de ^{223}Ra y su progenie realizado en la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN).

	Aplicación 1	Aplicación 2
Fecha	15/12/2017	08/02/2018
Peso corporal	77 kg	77 kg
Actividad inyectada	4,5 MBq	4,5 MBq
Cámara gamma	SPECT/CT Symbia Intevo Excel-SIEMENS	SPECT/CT Symbia Intevo Excel-SIEMENS
Ventana	82 keV	82 keV
energética	154 keV	154 keV
($\pm 20\%$)	270 keV	270 keV
	351 keV	351 keV
Colimadores	MEGP	MEGP
Sensibilidad	88,93 cps/MBq	88,93 cps/MBq
Tipo de Adquisición	Planar estática A-P	Planar estática A-P
Región corporal	Tronco-cadera/ Cuerpo entero	Cuerpo entero
Tiempo de adquisición	25 min.	25 min.
Matriz (pixel x pixel)	256x256/ 256x1024	256x1024
Adquisiciones	2h - 24h	2h

En el protocolo de la tabla 4.1, se observa en primer lugar la fecha de cada aplicación, el peso del paciente y la actividad del radiofármaco administrado. En nuestros estudios, el médico tratante estableció la dosis del radiofármaco que debía recibir el paciente. La dosis terapéutica de referencia para este tratamiento con ^{223}Ra está estandarizada en 55 kBq/kg [75], por lo cual el médico calculó la actividad de ^{223}Ra a inyectar por peso corporal total del paciente mediante la ecuación (3.1) del Cap. 3. El peso corporal del mismo fue de 77 kg y recibió una dosis intravenosa total de 4500 kBq (122 μCi) de actividad de ^{223}Ra .

Sucesivamente, se establecieron los parámetros de la cámara gamma para la adquisición de las imágenes. Estos parámetros comprenden, la discriminación de las energías de detección, mediante la selección de rangos de energía relativos a las energías más probables de los gammas emitidos durante el decaimiento del ^{223}Ra y su progenie; el tipo de colimador; la sensibilidad de la cámara; la matriz del campo visual (FOV) y el tiempo necesario para realizar el estudio de adquisición completo.

Para discriminar las energías de detección de la cámara gamma, fue necesario conocer las energías de los fotones emitidos durante el decaimiento del ^{223}Ra y de su progenie. Estos valores de energía se muestran en la tabla 4.2, de la cual fueron seleccionadas las energías de los fotones gamma emitidos con mayor probabilidad [66]. Las energías más probables de esta tabla coincidieron con las del espectro energético, del ^{223}Ra y su progenie, medido en nuestros estudios (ver Sección 3.1). En base a estas energías se establecieron cuatro rangos o ventanas energéticas de adquisición para la cámara gamma. Cada ventana fue centrada en la energía más probable o fotopico y su ancho se determinó como el $\pm 20\%$ de esa energía. De este modo se buscó obtener la mayor tasa de cuentas posible en cada adquisición para una mejor calidad de la imagen, debido a que las emisiones gamma del ^{223}Ra y de sus hijas son relativamente bajas y comprenden aproximadamente $< 2\%$ de la energía total emitida por la entera cadena de desintegración.

Las ventanas energéticas fueron centradas en los picos de energía de 82 keV ($\pm 20\%$), 154 keV ($\pm 20\%$), 270 keV ($\pm 20\%$) y 351 keV ($\pm 20\%$). Si se considera el espectro energético del ^{223}Ra y su progenie, visto en el Cap. 3 (figura 3.6) se observa que el pico de 82 keV es el de mayor sensibilidad y resolución espacial. Es oportuno mencionar que en el rango de energías del fotopico de $82 \pm 20\%$ keV, se pueden llegar a detectar también los rayos X provenientes del plomo del colimador. Esta radiación se produce cuando los rayos gamma emitidos por el ^{223}Ra y su progenie, no penetran directamente en el cristal de los detectores de la cámara gamma, sino que interactúan con los átomos de plomo de las septas del colimador. El resultado de esta interacción puede producir una disminución de la energía del fotón incidente (efecto compton) o la eyección de un electrón de la capa K del átomo de plomo. El espacio liberado por el electrón eyectado es reemplazado inmediatamente por un electrón de la capa L, que al caer a un nivel energético menor emite un rayo X con una energía de aproximadamente 72 keV; igual a la diferencia de energía entre las

Tabla 4.2: Energías de los gamma emitidos con mayor probabilidad durante el decaimiento del ^{223}Ra y su progenie y la ventana energética para cada energía de emisión.

Radioisótopo	Energía (keV)	Fotones por cada 100 desintegraciones	Ventana energética ($\pm 20\%$)
^{223}Ra	81,07	14,86	82 keV
	83,78	24,50	82 keV
	94,25	8,50	82 keV
	94,87		
	95,45		
	144,27	3,36	154 keV
	154,21	5,84	154 keV
	269,46	14,23	270 keV
	323,87	4,06	351 keV
^{219}Rn	271,23	11,07	270 keV
	401,81	6,75	351 keV
^{211}Bi	351,03	13,00	351 keV
^{211}Pb	404,83	3,83	351 keV

dos capas. Se puede pensar que estos fotones contaminan el número de cuentas detectadas en la ventana de $82 \pm 20\%$ keV. Sin embargo, un estudio realizado por Flux et al. demostró que, no obstante este hecho, es posible obtener imágenes cuantitativas incluyendo a este rango de energías entre las cuatro ventanas energéticas de adquisición [6]. Por lo tanto, incluimos también a esta ventana de $82 \pm 20\%$ keV para obtener nuestras imágenes de ^{223}Ra y su progenie.

Para adquirir imágenes precisas de la distribución de los radionucleidos en el cuerpo, con una cámara gamma, se deben instalar los colimadores sobre la superficie de los detectores de la cámara. Existen colimadores de baja, mediana y alta energía según el espesor y la separación de sus septas. Si la energía de los fotones emitidos es superior al rango óptimo de energías del colimador, las septas podrían no absorber a los fotones que no son perpendiculares a la superficie del detector formando una imagen de inferior calidad. Por ejemplo, en un colimador de baja energía el grosor de los tabiques es menor que en uno de mediana energía, por lo que se usa comúnmente en estudios de radionucleidos que emiten radiación gamma con energías < 160 keV. Mientras que un colimador de mediana energía, es óptimo en el rango de 160 keV a 250 keV [79].

En el protocolo de la tabla 4.1, se observa que los colimadores usados para adquirir las imágenes de ^{223}Ra y su progenie fueron de mediana energía (MEGP)

debido a las energías más probables de los gammas emitidos durante la desintegración de la cadena [80].

Los colimadores también determinan otros parámetros asociados a la calidad de la imagen elaborada por el sistema de detección; estos son la resolución espacial y la sensibilidad extrínseca. La resolución espacial de una cámara gamma se define como la capacidad de la misma para distinguir dos fuentes puntuales isotrópicas separadas a una distancia mínima tal que, las imágenes de ambas fuentes sean individualmente distinguibles por el sistema. En general, esta distancia se define en términos de la FWHM (por su sigla en inglés Full Width at Half Maximum, en español Ancho Total a la Mitad del Máximo) de la imagen de una fuente puntual detectada por la cámara en presencia del colimador. Las septas del colimador, hacen que sea producida una imagen de la fuente puntual con la forma de una gaussiana, en donde el máximo de la misma representa la máxima intensidad de la fuente detectada por el sistema. En presencia de dos fuentes puntuales se forman dos gaussianas cuyas imágenes son distinguibles cuando sus respectivos máximos se encuentren a una FWHM de distancia. Por lo tanto, la resolución espacial del sistema depende de la amplitud y de la FWHM de estas gaussianas, que a su vez dependen del espesor del colimador, de la distancia entre sus septas y de la distancia fuente-colimador.

La sensibilidad extrínseca, es la fracción de fotones que pasan por el colimador y alcanzan el detector. De la misma manera que para la resolución espacial, la sensibilidad extrínseca de la cámara depende del espesor y de la longitud de las septas del colimador, así como también del diámetro y de la forma de los agujeros del mismo [81]. Por consiguiente, la elección del colimador es muy importante para obtener la mejor calidad de imagen posible en el estudio.

4.2.2 Adquisición y cuantificación de imágenes

Una vez establecidos los parámetros de la cámara gamma se procedió con la adquisición de imágenes, de ^{223}Ra y su progenie, del paciente. Siguiendo el protocolo, transcurridas dos horas de la aplicación del radiofármaco, se le pidió al paciente efectuar un vaciado de vejiga para que la acumulación de la orina radiactiva no influenciara en el análisis posterior de las imágenes. Inmediatamente después se procedió con la primera adquisición de la región corporal del tórax, incluida la región pélvica. Se usó para ello una matriz de 256x256 píxeles. La duración del estudio fue de unos 25 min. aproximadamente. La segunda adquisición se realizó a las 24 horas de la aplicación, manteniendo los mismos parámetros de la cámara que en la primera adquisición, con la única diferencia que en este caso se tomó una imagen de cuerpo entero (barrido) con una matriz de 256x1024 píxeles.

Transcurridas 8 semanas de la primera aplicación, el paciente recibió otra dosis del radiofármaco. En esta segunda oportunidad se adquirieron las imágenes repitiendo los mismos pasos que para la primera aplicación. La única diferencia fue, que

en este caso se realizó una única adquisición de cuerpo entero a las 2 horas de la inyección del radiofármaco.

Una vez finalizadas las adquisiciones se evaluaron visualmente las imágenes del paciente. En las mismas se observó una distribución de ^{223}Ra y su progenie en los distintos tejidos y órganos del cuerpo. Posteriormente, mediante un software de cuantificación de imágenes, FIJI-Imagej [82], se determinó el número de cuentas detectadas en las regiones del cuerpo seleccionadas para el análisis dosimétrico. Finalmente, mediante el método de cálculo MIRD [1, 22] que se detalla en la próxima sección, se determinó la actividad acumulada y la dosis absorbida en las distintas regiones de interés del cuerpo del paciente. Los resultados obtenidos para estos parámetros dosimétricos junto con las imágenes adquiridas de ^{223}Ra y su progenie se presentan en el próximo capítulo.

4.3 Dosimetría interna de ^{223}Ra y su progenie

En Medicina Nuclear, la dosimetría interna de un radionucleido como el ^{223}Ra presenta desafíos significativos debido a la emisión de partículas alfa y a la deposición microscópica de energía dentro de la matriz ósea. La geometría de esta matriz es compleja y varía según el tipo de hueso y también según las características morfológicas del individuo [6]. No obstante este hecho, se puede aplicar el formalismo MIRD para la dosimetría interna del ^{223}Ra y su progenie en los tejidos y órganos del cuerpo [68]. En nuestro estudio, se realizaron cálculos dosimétricos en distintas regiones de interés del cuerpo del paciente, a partir de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie adquiridas con la cámara gamma. Para los cálculos se siguió uno de los métodos propuestos por el esquema de Dosis de Radiación Interna Médica (MIRD), en su publicación N°16 [22].

Sería ideal poder contar con mediciones directas de las dosis absorbidas in vivo, pero aún no han sido desarrollados métodos efectivos que puedan implementarse en las prácticas clínicas de rutina. Por lo tanto, la dosis interna recibida es una cantidad que generalmente se calcula a partir de ciertos parámetros, como la captación y retención localizada del radiofármaco en el cuerpo, los datos de la radiación producida por el decaimiento del radionucleido y las simulaciones de transporte de la radiación en fantasmas [1].

El formalismo MIRD que se aplicó en nuestros estudios, requiere datos experimentales obtenidos de las imágenes de biodistribución del radiofármaco en el cuerpo del paciente y datos de referencia derivados de modelos anatómicos humanoides (fantomas). Los primeros, evidencian la interacción a nivel biológico de los radionucleidos con el organismo. Por ejemplo, en los procesos de captación, retención y eliminación de la actividad de los distintos órganos y tejidos del cuerpo. En cambio, los segundos reflejan las propiedades físicas de los radionucleidos, como por ejemplo

el valor de la dosis media absorbida por desintegración o valor S del ^{223}Ra . En la próxima sección, se detalla el método de cálculo MIRD para el análisis dosimétrico del ^{223}Ra y su progenie.

4.3.1 Método MIRD para el cálculo de la dosis absorbida

El formalismo MIRD fue establecido por la Sociedad de Medicina Nuclear de los Estados Unidos en el año 1960 para asistir a la comunidad médica en las estimaciones de dosis en órganos y tejidos debidas a la incorporación de material radiactivo [1, 2]. Desde entonces se publican informes y panfletos de gran utilidad en dosimetría interna para el cálculo de la dosis absorbida. En particular, en el informe MIRD N°16, se encuentran las técnicas recomendadas para la adquisición y el análisis de datos de la biodistribución de radiofármacos en humanos y las fórmulas matemáticas para estimar la dosis de radiación absorbida [22]. En el informe N°22 se amplía el formalismo para emisores de partículas alfa, como el ^{223}Ra y su progenie [68]. Este método asume que todas las emisiones alfa y beta, producidas por el decaimiento del radionucleido padre y de sus hijas, se depositan localmente. Los estudios realizados por Carrasquillo et al. han demostrado una deposición local de todas las partículas emitidas por el ^{223}Ra y su progenie [83]. Por consiguiente, en nuestros estudios se consideró esta información y se aplicó el método de cálculo MIRD para el análisis dosimétrico del ^{223}Ra y su progenie.

El reporte ICRU N°33 [84], define a la dosis media absorbida D como:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (4.1)$$

donde $d\epsilon$ es la energía media impartida por la radiación ionizante en un elemento de masa dm . La unidad que se adopta para la dosis absorbida es el Gray (Gy) que es equivalente a las unidades J/kg. Traducir la expresión de dosis media absorbida (4.1), en una forma aplicable a los radionucleidos que se usan en Medicina Nuclear, requiere de la definición de ciertos parámetros, los cuales caracterizan el proceso de deposición de energía en un determinado medio. Los parámetros se encuentran en la ecuación de la tasa de dosis absorbida, \dot{D} , que se muestra a continuación [85]:

$$\dot{D} = \frac{k A \sum_i n_i \bar{E}_i \phi_i}{m_B} \quad (4.2)$$

donde A es la actividad en la región fuente, definida como el número de desintegraciones por unidad de tiempo. Sus unidades de medida son el Curie (Ci) o el Becquerel (Bq). El subíndice i se refiere a la totalidad y tipo de radiación (α , β , γ) emitidas, n_i es la frecuencia relativa de cada emisión y \bar{E}_i es la energía media emitida

por transición nuclear en MeV; ϕ_i es la fracción de dosis absorbida en el blanco debido a la emisión i de la fuente; m_B es la masa del blanco (g o kg) y k es una constante de proporcionalidad en unidades de (rad.g/ μ Ci.h.MeV) o (Gy.kg/MBq.s.MeV), la cual permite obtener la tasa de dosis en las unidades deseadas. Por consiguiente, las unidades de la tasa de dosis \dot{D} son el Gy/s o el rad/h [85].

Al considerar en la ecuación (4.2) la actividad A , se está considerando la variable tiempo. Si se quiere saber la dosis total absorbida en un órgano o región blanco a partir de una cierta actividad inicial en la región fuente, se debe considerar la actividad acumulada \tilde{A} o número de desintegraciones totales en dicho órgano o región durante un cierto período de tiempo.

El método MIRD, define a la actividad acumulada como el área debajo de la curva de actividad en función del tiempo, $A(t)$ [22]. Por consiguiente, para calcular la actividad acumulada \tilde{A} en una región de interés se requiere conocer la expresión matemática de la curva de actividad en función del tiempo en esa región. En general, estas curvas tienen una fase de captación seguida de una o varias fases de depuración, donde la actividad decrece en el tiempo. Existen diferentes métodos para determinar la actividad acumulada a partir de la función $A(t)$. Por un lado, el método analítico se basa en una función de ajuste que describe adecuadamente los datos observados de la actividad en función del tiempo. En general, la función $A(t)$ se ajusta mediante una suma de exponenciales. Para aplicar este método, es necesario recolectar datos con mediciones directas utilizando equipos específicos, como por ejemplo una cámara gamma. Este sistema detecta y registra las cuentas o fotones por unidad de tiempo provenientes de los radionucleidos inyectados en el cuerpo del paciente. Otros métodos se basan en modelos matemáticos compartimentales, los cuales representan distintos órganos y tejidos del cuerpo mediante compartimientos que captan, retienen y eliminan la actividad en función del tiempo [22].

Si se utiliza la cámara gamma, como en nuestro caso, la curva $A(t)$ se puede determinar midiendo la actividad presente en el órgano o región fuente en el tiempo, luego de la administración del radiofármaco. Para obtener la actividad se mide en las imágenes adquiridas con el equipo de medición, el número de cuentas detectadas en el órgano o región fuente de interés. Luego estos datos de actividad en función del tiempo se ajustan a una función exponencial, $A(t)$. Finalmente, integrando esta función se obtiene la actividad acumulada \tilde{A} en la región fuente de interés.

En el caso de los modelos matemáticos compartimentales que describen en forma aproximada los procesos de captación y eliminación en los tejidos y órganos del cuerpo, también es posible hallar la curva de actividad en función del tiempo en un compartimiento de interés. La expresión matemática de la actividad acumulada es la integral de la función $A(t)$ en el tiempo y expresa la suma o acumulación de desintegraciones totales en una dada región u órgano de interés, en un cierto intervalo de tiempo. Su fórmula es la siguiente:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt \quad (4.3)$$

Si se realiza el cálculo para un intervalo de tiempo igual al tiempo del decaimiento completo del radionucleido, debe considerarse infinito el límite superior de la integral como en este caso. Una vez obtenida \tilde{A} , se puede calcular la dosis total absorbida D en la región de interés con la siguiente expresión:

$$D = \frac{k \tilde{A} \sum_i n_i \bar{E}_i \phi_i}{m_B} \quad (4.4)$$

donde \tilde{A} tiene unidades de ($\mu\text{Ci.h}$) o (MBq.h) y m_B la masa del blanco. Los parámetros físicos n_i y \bar{E}_i de la ecuación (4.4), son característicos de cada radionucleido y se pueden resumir en una constante denominada con la letra Δ . Esta constante, describe la energía media emitida por transición durante la desintegración del ^{223}Ra y su progenie, tal que:

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = k \sum_i n_i \bar{E}_i \quad (4.5)$$

donde Δ_i es la energía media emitida por el tipo de emisión i (α , β , γ). Sus unidades de medida convencionales son el ($\text{rad.g}/\mu\text{Ci.h}$) y en el Sistema Internacional son el ($\text{Gy.kg}/\text{Bq.s}$). En la tabla 4.3 se muestran los valores de las constantes de dosis Δ_i para el ^{223}Ra y su progenie [10]. La misma incluye las energías de las partículas alfa, beta (e^- , e^+) y gamma.

Tabla 4.3: Constantes de dosis del ^{223}Ra y su progenie.

Radionucleido	Constante de dosis Δ ($\text{Gy.kg}/\text{Bq.s}$)
^{223}Ra	$9,58 \times 10^{-13}$
^{219}Rn	$1,11 \times 10^{-12}$
^{215}Po	$1,20 \times 10^{-12}$
^{211}Pb	$8,29 \times 10^{-14}$
^{211}Bi	$1,08 \times 10^{-12}$
^{207}Tl	$7,90 \times 10^{-14}$
Total	$4,51 \times 10^{-12}$

Teniendo en cuenta estos parámetros, la dosis absorbida D se puede expresar con la siguiente ecuación:

$$D = \frac{\tilde{A}}{m_B} \sum_i \Delta_i \phi_i \quad (4.6)$$

donde ϕ_i es la fracción de energía emitida por transición i en la región fuente y absorbida por la región blanco. Su valor mínimo es 0 y su valor máximo es igual a 1. La radiación gamma se considera una radiación penetrante, debido a que los fotones no tienen carga eléctrica y en general atraviesan los límites del volumen blanco llevando consigo gran parte de su energía inicial. En este caso, la fracción de energía ϕ_i , asume un valor comprendido entre 0 y 1. Con respecto a las partículas alfa y beta, prácticamente en todos los casos en donde no se realicen cálculos dosimétricos a nivel celular, la fracción absorbida para estas partículas se puede asumir igual a 1 [68]. Esto significa que las partículas emitidas desde la fuente depositan toda su energía en el volumen blanco.

La energía media emitida por tipo de transición (Δ_i) y la fracción de energía absorbida por unidad de masa y tipo de radiación (Φ_i) se engloban en un único factor llamado valor S, que expresa la dosis media absorbida en la región blanco por unidad de actividad acumulada o desintegración en la región fuente. Las unidades de S en el Sistema Internacional son el (Gy/Bq.s). Su expresión matemática es la siguiente:

$$S(B \leftarrow F) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(B \leftarrow F)}{m_B} = \sum_i \Delta_i \Phi_i(B \leftarrow F) \quad (4.7)$$

donde B es la región blanco y F es la región fuente. El valor S es un valor constante que se encuentra tabulado para el hombre de referencia, por tipo de radionucleido y para distintas combinaciones de regiones fuente y blanco del cuerpo¹.

Finalmente, la expresión de la dosis absorbida D se puede escribir mediante el parámetro S, tal que:

$$D(B \leftarrow F) = \tilde{A} \times S(B \leftarrow F) \quad (4.8)$$

Como se observa en la ecuación (4.8) el cálculo de la dosis absorbida se resume al conocimiento de dos parámetros, la actividad acumulada y el valor de S.

En nuestros estudios, se determinó mediante la ecuación (4.3) la actividad acumulada \tilde{A} en ciertas regiones de interés (ROIs) dibujadas sobre las imágenes, de ²²³Ra y su progenie, adquiridas del paciente. Por último se calculó para cada ROI, la dosis absorbida mediante la ecuación (4.8) [1]. Debido a que el valor S no se encuentra tabulado para la geometría particular de las ROIs dibujadas en nuestras imágenes, el mismo se estimó usando la ecuación (4.7). Para el cálculo de S se consideró solamente la radiación no penetrante, es decir las partículas α y β , las

¹Software Mirdose y MIRD Pamphlet N° 11 [86].

cuales emiten aproximadamente el 98% de la energía producida por la totalidad de la cadena de desintegración del ^{223}Ra . El valor de ϕ_i se asumió igual a 1 para ambos tipos de partículas. Los valores de Δ para el ^{223}Ra y su progenie se tomaron de la tabla 4.3 y la masa m_B se tomó igual a la masa de la región de interés. Los resultados obtenidos para la actividad acumulada, el valor S y la dosis absorbida se presentan en el próximo capítulo.

A continuación se describe en detalle el método usado en nuestros estudios para determinar el valor de la actividad acumulada \tilde{A} en las distintas regiones de interés [22].

4.3.2 Método analítico para determinar \tilde{A}

Siguiendo la metodología MIRD, para calcular la actividad acumulada y la dosis absorbida en determinadas regiones del cuerpo del paciente, fue necesario primero obtener la curva de actividad en función del tiempo, $A(t)$, en cada región. Para determinar esta función $A(t)$ se realizaron mediciones secuenciales de la radiactividad presente en el cuerpo del paciente mediante la cámara gamma. En cada medición se adquirieron en simultáneo imágenes planares antero-posterior del paciente en posición supina, luego de la administración del radiofármaco marcado con ^{223}Ra y a intervalos de tiempo preestablecidos en el protocolo (tabla 4.1). Estas imágenes fueron adquiridas con los dos detectores de la cámara en oposición de 180° .

Posteriormente, se procedió a calcular la actividad presente en las regiones de interés de las imágenes de ^{223}Ra y de su progenie. Este procedimiento para cuantificar la radiactividad en las imágenes, se encuentra detallado en el MIRD Pamphlet N°16 y se denomina método de visión conjugada [22]. De acuerdo con este método, la actividad presente en cada región de interés se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$A_j = F \sqrt{\frac{I_A \cdot I_P}{e^{-\mu_e t}}} \frac{f_j}{C} \quad (4.9)$$

donde I_A e I_P son el número de cuentas o fotones detectados por unidad de tiempo (cps) en la región de interés vistos desde la imagen anterior (A) y posterior (P) respectivamente; $e^{-\mu_e t}$ es el factor de transmisión a través del espesor t del paciente y μ_e es el coeficiente de atenuación lineal efectivo (cm^{-1}), dado por la siguiente ecuación:

$$\mu_e = \frac{1}{t} \sum_{i=1}^n \mu_i t_i$$

donde μ_i es el coeficiente de atenuación lineal del medio i en la región considerada y t_i es el espesor de ese medio. En nuestro caso, el medio fue el cuerpo del paciente y el espesor t_i , el espesor t del mismo.

El factor f_j representa una corrección para el coeficiente de atenuación μ_j de la región fuente j y del espesor de la misma t_j (corrección por auto-atenuación) [22]. Es decir, la auto-atenuación de la radiación producida por el mismo volumen considerado como región fuente. Este valor se obtiene mediante la ecuación (4.10) y su valor es generalmente ≤ 1 :

$$f_j \equiv \frac{(\mu_j t_j / 2)}{\sinh(\mu_j t_j / 2)} \quad (4.10)$$

El factor F en la ecuación (4.9), sustrae el fondo de radiación entorno a la región de interés y esta definido por la siguiente ecuación:

$$F = [1 - (I_{ADJ}/I_A)(1 - t_j/t)][1 - (I_{ADJ}/I_P)(1 - t_j/t)]^{1/2} \quad (4.11)$$

donde I_{ADJ} es la tasa de cuentas a través del paciente en una región adyacente a la región de interés; I_A y I_P son las tasas de cuentas en la imagen anterior y posterior respectivamente; t_j es el espesor de la fuente y t el espesor del paciente.

Finalmente, el factor C en la ecuación (4.9) es el factor de calibración del equipo de medición y se obtiene de la siguiente manera. Se prepara en un contenedor una actividad conocida de ^{223}Ra . Se coloca la fuente en aire, a una distancia del detector que aproxime a la distancia que existe entre la línea media del paciente y el colimador [22]. Luego se procede con el conteo de la fuente durante un intervalo de tiempo de 5 a 10 minutos. Para ello, se debe utilizar la cámara gamma con los mismos parámetros que serán empleados en las adquisiciones del paciente (sección 4.2.1). Las unidades de medida del factor C son las cuentas por segundo por MBq (cps/MBq).

Para determinar el factor de transmisión, $e^{-\mu_e t}$, se necesita una fuente de ^{223}Ra distribuida sobre una superficie de área mayor al área de las regiones de interés o ROIs que serán dibujadas sobre las imágenes. Mediante la cámara gamma se registra el número de cuentas de la fuente durante un cierto intervalo de tiempo, en general 5 minutos [22]. El conteo debe realizarse primero con el paciente acostado en posición supina sobre la camilla de la cámara e interpuesto entre la fuente y el detector y luego con la fuente sola sin el paciente, manteniendo la misma distancia fuente-colimador. Una vez obtenidas las cuentas, se calcula el factor de transmisión con la siguiente fórmula:

$$e^{-\mu t} = \frac{I}{I_0}$$

Donde I es la tasa de cuentas en una ROI obtenida con el paciente, e I_0 es la tasa de cuentas en la misma ROI pero sin el paciente.

En el cálculo de la actividad con la ecuación (4.9) no fue necesario calcular separadamente la actividad para cada radionucleido de la cadena. Esto es debido a que, para determinar la actividad en el cuerpo, el método se basa en la detección de

la radiación gamma, proveniente de la desintegración de todos los radionucleidos de la cadena. Se puede apreciar en la ecuación (4.9) que las tasas de cuentas totales, en la región de interés de la imagen anterior (I_A) y en la posterior (I_P), son producidas por el decaimiento del ^{223}Ra y de su progenie.

A partir de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, se seleccionaron regiones del cuerpo del paciente y se evaluó la actividad absoluta. En la primera aplicación de Dicloruro de Radio-223 se realizaron al paciente dos adquisiciones con la cámara gamma, una a las 2 horas de la inyección y la otra a las 24 horas. Los datos de la actividad presente en estas horas, fueron ajustados por una función exponencial. En el interior del cuerpo esta función exponencial se ve influenciada, ya sea por el decaimiento radiactivo físico propio del radionucleido, que por la captación, retención y eliminación biológica de la actividad en el cuerpo del paciente a lo largo del tiempo [85].

El formalismo MIRD hace referencia a este fenómeno introduciendo una nueva constante de decaimiento llamada **constante de decaimiento efectiva**. Esta constante tiene en cuenta los procesos físicos de los radionucleidos y los procesos biológicos del cuerpo. Esta definida por la siguiente expresión (4.12):

$$\lambda_e = \lambda + \lambda_j \quad (4.12)$$

donde λ es la constante de decaimiento físico y λ_j es la constante de eliminación biológica. Su unidad de medida es la inversa del tiempo, $(\text{tiempo})^{-1}$. Si se reemplaza en la ecuación (4.12) el valor de las λ s con el período de semidesintegración $T_{1/2}$, según la ecuación:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (4.13)$$

se obtiene el período de semidesintegración efectivo T_e ; tal que:

$$T_e = \frac{T_{1/2} \times T_j}{T_{1/2} + T_j} \quad (4.14)$$

donde T_e es el tiempo necesario para remover la mitad de la actividad de un órgano de interés o del cuerpo debido a las vías de eliminación física y biológica; $T_{1/2}$ es el período de semidesintegración físico del radionucleido y T_j es el período de eliminación biológica [85].

Matemáticamente, una primera aproximación de la actividad en el cuerpo que tenga en cuenta las fases de captación, retención y eliminación de los radionucleidos, se obtiene mediante una función suma de exponenciales, tal que $A(t)$ sea de la forma:

$$A(t) = \sum_j A_j(0) e^{-(\lambda + \lambda_j)t} \quad (4.15)$$

donde $A_j(0)$ es la actividad inicial de ^{223}Ra en la j -ésima región de interés, t es el tiempo, λ es la constante de decaimiento físico del radionucleido y λ_j es la constante de eliminación biológica de la actividad de la j -ésima región de interés.

El MIRD Pamphlet N°16, define cuatro modelos cinéticos diferentes para el cálculo de la actividad, los cuales combinan el decaimiento radiactivo con las distintas fases de captación, retención y eliminación de los radionucleidos en el cuerpo, [22]. En cada modelo, se plantea un tipo de función exponencial para modelar la curva de actividad en función del tiempo $A(t)$. Los modelos son los siguientes:

- 1. Captación instantánea con decaimiento físico y sin eliminación biológica;
- 2. Captación instantánea con decaimiento físico y eliminación biológica;
- 3. Captación no instantánea con decaimiento físico sin eliminación biológica;
- 4. Captación no instantánea con decaimiento físico y eliminación biológica.

Si se considera una captación instantánea de la actividad y una distribución uniforme del radiofármaco, sin eliminación biológica del cuerpo (modelo 1) la ecuación (4.15) adopta la forma de una función exponencial simple, tal que:

$$A(t)_{ROI} = \sum_j A_j(0) e^{-(\lambda+\lambda_j)t} = A_0 e^{(-\lambda)t} = A_0 e^{-\frac{0.693}{T_{1/2}} t} \quad (4.16)$$

donde A_0 es la actividad inicial en la j -ésima ROI, λ es la constante de decaimiento físico del radionucleido y t es el tiempo. En este caso no se considera la eliminación biológica ($\lambda_j = 0$). La actividad disminuye en función del tiempo y depende del período de semidesintegración $T_{1/2}$ del ^{223}Ra .

Integrando la función (4.16) se obtiene la actividad acumulada \tilde{A} en la región de interés. Considerando el decaimiento completo del ^{223}Ra los límites de integración de la función $A(t)_{ROI}$ son 0 e ∞ , tal que la expresión de la actividad acumulada es la siguiente:

$$\tilde{A}_{ROI} = \int_0^\infty A(t)_{ROI} dt = 1,443 A_0 T_{1/2}. \quad (4.17)$$

En el modelo 2, la captación de la actividad es instantánea y se consideran el decaimiento físico y la eliminación biológica de los radionucleidos. La ecuación (4.15) de la función $A(t)$ es la siguiente:

$$A(t)_{ROI} = \sum_j A_j(0) e^{-(\lambda+\lambda_j)t} = A_0 e^{-\lambda_e t} = A_0 e^{-\frac{0.693 t}{T_e}} \quad (4.18)$$

donde A_0 es la actividad inicial en la j -ésima ROI inmediatamente después de la aplicación del radiofármaco; λ_e es la constante efectiva de eliminación, dada por

la suma de las constantes de decaimiento físico (λ) y de eliminación biológica (λ_j) respectivamente y T_e es el período de semidesintegración efectivo, dado por:

$$T_e = \frac{\ln 2}{\lambda_e} \quad (4.19)$$

De la misma manera que en el primer modelo, para determinar la actividad acumulada en la región de interés, se debe integrar la función $A(t)_{ROI}$ en el tiempo de 0 a ∞ tal que;

$$\tilde{A}_{ROI} = \int_0^{\infty} A(t)_{ROI} dt = A_0 \int_0^{\infty} e^{-0,693t/T_e} dt = 1,443 A_0 T_e \quad (4.20)$$

El tercer modelo cinético considera una captación no instantánea con decaimiento físico del radionucleido y sin eliminación biológica. En este caso la ecuación (4.15) para la función $A(t)$ es de la siguiente forma:

$$A(t)_{ROI} = \sum_j A_j(0) e^{-(\lambda+\lambda_j)t} \quad (4.21)$$

$$= A_2 e^{-(\lambda+\lambda_2)t} - A_1 e^{-(\lambda+\lambda_1)t} \quad (4.22)$$

$$= A_2 e^{-\lambda t} - A_1 e^{-(\lambda+\lambda_1)t} \quad (4.23)$$

donde $A_j(0)$ es la actividad inicial en la j -ésima región de interés; λ es la constante del decaimiento físico y λ_j es la constante biológica. En particular, λ_1 es la constante de captación biológica; λ_2 es la constante de eliminación biológica que en este caso es igual a 0. Los coeficientes A_1 y A_2 son las actividades iniciales en la región de interés en las fases de captación y eliminación respectivamente. Son iguales pero de signos opuestos, lo cual indica que la actividad en la región inicialmente es 0, aumenta en el tiempo hasta una cierta fracción de la actividad administrada mientras va disminuyendo por el decaimiento físico de los radionucleidos. En la fase de captación la actividad aumenta con un período de semidesintegración efectivo, T_1 , dado por la siguiente fórmula:

$$T_1 = \frac{0,693}{(\lambda + \lambda_1)} \quad (4.24)$$

luego de alcanzar un valor máximo, la actividad es eliminada con un período de semidesintegración efectivo dado por:

$$T_2 = \frac{0,693}{(\lambda + \lambda_2)} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (4.25)$$

por lo tanto, en este tercer modelo tenemos que $T_2=T_{1/2}$.

Finalmente, integrando la función $A(t)_{ROI}$ en el tiempo de 0 a ∞ , se obtiene la actividad acumulada en la región de interés, tal que;

$$\tilde{A}_{ROI} = \int_0^{\infty} A(t)_{ROI} dt = A_2 \int_0^{\infty} e^{-0,693t/T_{1/2}} dt - A_1 \int_0^{\infty} e^{-0,693t/T_1} dt \quad (4.26)$$

$$= 1,443 (A_2 T_{1/2} - A_1 T_1) \quad (4.27)$$

Por último, el cuarto modelo considera una captación no instantánea de la actividad, la eliminación biológica y el decaimiento físico de los radionucleidos. En este caso la ecuación (4.15) toma la siguiente forma:

$$A(t)_{ROI} = \sum_j A_j(0) e^{-(\lambda + \lambda_j)t} = \sum_j A_j(0) e^{-(\lambda_j)_e t} \quad (4.28)$$

$$= A_2 e^{-(\lambda_2)_e t} - A_1 e^{-(\lambda_1)_e t} \quad (4.29)$$

donde $A_j(0)$ es la actividad en la j -ésima región de interés al tiempo $t = 0$; $(\lambda_j)_e$ es la constante efectiva; $(\lambda_2)_e$ es la constante de eliminación efectiva y $(\lambda_1)_e$ es la constante de captación efectiva dadas por el decaimiento físico y los procesos biológicos del cuerpo. Integrando esta función en el tiempo desde 0 a ∞ , se obtiene la actividad acumulada \tilde{A} en la región de interés, tal que;

$$\tilde{A}_{ROI} = \int_0^{\infty} A(t)_{ROI} dt = \sum_j \frac{A_j}{(\lambda_j)_e} \quad (4.30)$$

donde A_j es la actividad inicial presente en la región j y $(\lambda_j)_e$ son las constantes efectivas de desintegración de los procesos de captación y de eliminación de la actividad en dicha región [22].

En nuestros estudios, se analizaron y cuantificaron las distintas regiones de interés en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente mediante el método de visión conjugada. Los datos obtenidos fueron ajustados a una curva de actividad en función del tiempo según el modelo cinético 1, de captación instantánea con decaimiento físico y sin eliminación biológica. Finalmente, se calculó la integral de esta función y se obtuvo la actividad acumulada en cada una de las regiones de interés. Este dato permitió calcular la dosis absorbida mediante la ecuación (4.8). El valor S empleado en este cálculo se obtuvo con la ecuación (4.7). Los resultados de estos parámetros se presentan en el próximo capítulo.

Otro parámetro dosimétrico importante para la cuantificación de la actividad, es el tiempo de residencia τ . El mismo está definido por el formalismo MIRD como el cociente entre la actividad acumulada \tilde{A} en la región fuente y la actividad inicial A_0 administrada al paciente. Su expresión es la siguiente:

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0} \quad (4.31)$$

La unidad de medida de τ es el tiempo, generalmente horas (h) o segundos (s), debido a las unidades de medida de la actividad acumulada (MBq.h o Bq.s) y de la actividad inicial (MBq o Bq), pero se debe tener presente que no se refiere al parámetro temporal. Sustituyendo el valor de \tilde{A} en la ecuación (4.8) con la expresión ($A_0 \cdot \tau$) de la ecuación (4.31) se obtiene la siguiente fórmula para la dosis absorbida D :

$$D = \tilde{A} \cdot S = A_0 \cdot \tau \cdot S \quad (4.32)$$

donde A_0 es la actividad inicial presente en el cuerpo y S es la dosis media absorbida por desintegración de radionucleido. Existe una expresión alternativa de la dosis absorbida por unidad de actividad administrada, definida por Stabin et. al [4]. La ecuación es la siguiente:

$$\frac{D}{A_0} = N \cdot DF \quad (4.33)$$

donde N es el número total de desintegraciones que ocurren en la región fuente por unidad de actividad administrada. Es el equivalente al tiempo de residencia τ . Sus unidades son (Bq.s/Bq). El parámetro DF es el factor de dosis y esta definido como:

$$DF = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i}{m_B} \quad (4.34)$$

este factor es matemáticamente igual al valor S definido por el método MIRD y sus unidades son (Gy/Bq.s) [1]. La ecuación (4.33) se utiliza principalmente cuando se trabaja con el software OLINDA/EXM [4]. El software permite calcular la dosis absorbida por unidad de actividad administrada en unidades de (mGy/MBq). Para el cálculo es necesario seleccionar previamente el tipo de fantoma y contar con un valor del parámetro N . Este software fue utilizado en la segunda parte de nuestros estudios para determinar el valor S del ^{223}Ra en fantomas esféricos de agua, y poder comparar los valores S del ^{223}Ra obtenidos, para los mismos fantomas, mediante simulaciones Monte Carlo con el programa GATE que se presenta en la siguiente sección.

4.4 Programa de simulación Monte Carlo GATE

En Medicina Nuclear los programas de simulación son de gran utilidad. Estos permiten realizar estudios dosimétricos en fantomas de distintas formas y composición, repitiendo la práctica indefinidamente y modificando las características del

sistema de detección sin la necesidad de contar con un paciente para realizarlos. Esto es una ventaja, debido a que los individuos sometidos a estudios o terapias con radionucleidos, no pueden recibir una mayor cantidad de dosis de radiación que la indicada en el estudio clínico o terapia y los equipos de detección tampoco pueden sufrir modificaciones estructurales porque podrían comprometer sus funciones.

En nuestro trabajo se utilizó un programa Monte Carlo dedicado a la Medicina Nuclear, llamado GATE, con el objetivo de realizar simulaciones del decaimiento físico de una fuente de ^{223}Ra en fantasmas esféricos de agua para determinar el valor S del ^{223}Ra .

Básicamente, GATE es un código abierto Monte Carlo avanzado que simula interacciones físicas entre la radiación y la materia. Fue desarrollado por el grupo internacional de colaboradores OpenGATE y fue diseñado para realizar simulaciones numéricas en imagenología médica y radioterapia [3]. GATE se basa en el programa GEANT4 desarrollado en el Centro de Física de Altas Energías del CERN, en Ginebra Suiza, para el estudio de interacciones subatómicas [87, 88]. GATE combina las ventajas del juego de herramientas de simulación Monte Carlo presentes en GEANT4, para simular procesos físicos de interacción en aplicaciones de la Medicina Nuclear.

La versión del programa usada para nuestros estudios, fue la versión vGATE 7.2. Esta es una de las versiones más recientes del programa al momento de la realización del presente trabajo.

Las simulaciones con GATE permitieron estimar los valores S del ^{223}Ra realizando fantasmas esféricos de agua con una fuente de ^{223}Ra distribuida uniformemente en su interior. Se puede apreciar en la ecuación (4.8) que el parámetro S es fundamental para el cálculo de la dosis absorbida. El mismo representa la dosis media absorbida en la región blanco por cada desintegración de ^{223}Ra en la región fuente. Para una determinada geometría de fuente y de blanco este valor es una constante, que depende solamente de las propiedades físicas de cada radionucleido (sección 4.3.1) [2]. El valor de S del ^{223}Ra para cada fantoma, que se obtuvo mediante las simulaciones con GATE, se comparó con el valor de S calculado mediante el software OLINDA/EXM [4]. Este software, es usado comúnmente en Medicina Nuclear para evaluar la dosis absorbida en los distintos órganos y tejidos del cuerpo. El mismo, también cuenta con la posibilidad de calcular la dosis absorbida en fantasmas esféricos de agua de distintos volúmenes. En nuestro caso, se usaron estos fantasmas para derivar los valores S del ^{223}Ra mediante los datos de la dosis absorbida por unidad de actividad inicial obtenida con el mismo software.

4.4.1 Arquitectura de una simulación

Una simulación siempre será una aproximación de la realidad; en este sentido GATE permite la variación de ciertos parámetros que no se pueden variar en

situaciones reales de medición. Como por ejemplo, en los estudios de rutina en los servicios de Medicina Nuclear, es muy difícil investigar el comportamiento de un radionucleido en el cuerpo al variar el tamaño de la fuente, su posición, su actividad y su geometría entre otras cosas.

El programa también permite la simulación de sistemas de detección y la realización de mapas de distribución de la dosis absorbida, mapas de la energía depositada y registros de las desintegraciones radiactivas producidas en los volúmenes simulados. A su vez, permite asignar a cada uno de estos volúmenes un tipo de material diferente. Por lo cual, un programa como GATE es de gran utilidad en los estudios y tratamientos radiantes que se llevan a cabo en Medicina Nuclear. Este programa posee además una descripción sofisticada de la geometría de los sistemas simulados y cuenta con una poderosa herramienta de visualización que renderiza la simulación ejecutada en tres dimensiones [3]. Es decir, que genera una imagen visual en tres dimensiones a partir de los datos digitales producidos por la simulación.

En la figura 4.1 se observa una imagen del terminal del programa, el cual funciona como una interfaz entre el usuario y el simulador.

```

gate@vgate: ~
---(oo_>      vGate 2.1      oo_<_>-----
   " "          " "          " "
*** gate @ vgate ***

Welcome in vGate version 7.2.
This is a complete Ubuntu 14.04 LTS machine that includes all GATE related
programs and environments. Try to type 'Gate' or 'root'.
If you want help or information about GATE and this virtual machine,
just launch the Firefox web browser.

gate@vgate:~$ █

```

Figura 4.1: Terminal del programa de simulación Monte Carlo GATE. Interfaz con el usuario para el manejo y la manipulación de las simulaciones.

Mediante este terminal, se pueden realizar y administrar las simulaciones, ingresando las instrucciones manualmente o mediante la ejecución de un archivo principal. Es importante notar que GATE no requiere el uso de programación en lenguaje C++ para su manipulación. El archivo principal, contiene el código de toda la simulación

escrito mediante un conjunto de instrucciones. Las mismas se escriben, con líneas de comando, en un lenguaje guionado característico de este programa que se denomina lenguaje macro. En la tabla 4.5 (sección 4.4.4) se puede observar uno de los códigos escritos para nuestras simulaciones. Es muy importante que las líneas de comando en este archivo, estén escritas con un orden específico, para que la simulación sea ejecutada correctamente. Estas líneas se agrupan en clases que forman la arquitectura de las simulaciones. En nuestro caso, para las aplicaciones dosimétricas las clases se agrupan en el siguiente orden jerárquico [3]:

- Geometría y composición del fantoma
- Sistema de detección y tipo de archivo de salida (mapa de energía depositada, mapa de dosis absorbida, número de eventos registrados)
- Procesos físicos de interacción de la radiación con la materia
- Inicio de la simulación
- Fuente/s de radiación
- Ejecución de la simulación

Una vez definida la geometría y la composición del fantoma, se especifica el modo en el que se recolectarán los datos producidos durante la simulación y el tipo de archivo de salida en el que serán registrados.

GATE posee una clase de detectores que permiten interactuar con la simulación, recolectando y almacenando información en mapas de energía depositada (MeV) y en mapas de dosis absorbida (Gy). Este sistema de detección se denomina DoseActor. Esta formado por una matriz de tres dimensiones dividida en voxeles y en su interior se encuentra inmerso todo el fantoma. Un vóxel (en inglés: volumetric pixel) es la mínima unidad cúbica del DoseActor. De esta manera el DoseActor detecta a nivel vóxel todas las interacciones de la radiación con la materia que ocurren en el volumen del fantoma. En particular, el usuario puede especificar el tamaño de los voxeles y la dimensión y posición de la matriz en el espacio definido por GATE, llamado “world” (en español: mundo). Los archivos o mapas de energía depositada y de dosis absorbida generados por el DoseActor, pueden ser almacenados en distintos formatos, como por ejemplo ASCII (.txt), root (.root), Analyze (.hdr/.img) y MetaImage (.mhd/.raw) [3]. En nuestras simulaciones, se utilizó el formato Analyze.

El siguiente paso para construir una simulación dosimétrica es, seleccionar y establecer los procesos físicos de interacción de la radiación con la materia, que tendrán lugar durante el proceso simulado. Para esta clase, GATE posee listas compiladas de procesos físicos de interacción. El usuario puede elegir la lista en base a los procesos de interacción que se desea simular. En general, estas listas están

definidas según el tipo y el rango de energía de las partículas simuladas. También se definen, según el tipo de proceso, por ejemplo si es de origen electromagnético o hadrónico. En nuestro caso, se utilizó una lista compilada estándar que tiene en cuenta todos los procesos físicos de interacción que ocurren en el rango de las energías del decaimiento del ^{223}Ra y su progenie. El programa también ofrece la posibilidad de compilar manualmente los procesos físicos que se desean simular.

Siguiendo el orden de escritura de las clases en el archivo principal, luego de inicializar la simulación mediante un línea de comando, se debe definir la fuente con todas sus características. Por ejemplo, el tipo de radionucleido y su período de semidesintegración, la actividad inicial, la geometría y la posición de la misma en el mundo virtual de GATE. En nuestro caso, se definió una fuente de ^{223}Ra distribuida uniformemente en todo el volumen del fantoma considerado. La actividad inicial en el fantoma se determinó según el objetivo de cada prueba de simulación [3]. Por último, en el archivo macro se deben escribir las instrucciones necesarias para ejecutar la simulación mediante el terminal.

La gran potencialidad de este programa, se debe a la estructura en capas que posee. En la figura 4.2 se observa que el programa GEANT4 es el núcleo principal de GATE. Su función es la de simular la probabilidad de interacción de cada partícula, definiendo la deposición de energía en cada punto deseado del sistema en estudio.

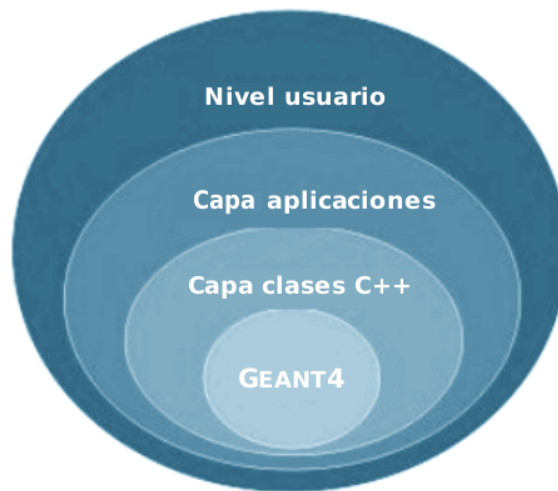


Figura 4.2: Estructura en capas del programa de simulación Monte Carlo GATE.

En la figura 4.2 también se observa que sobre el núcleo GEANT4, se apoyan otras capas que caracterizan al programa. La primera, es la capa de clases C++ que permite la construcción de los distintos componentes de una dada simulación. Entre ellos se encuentra la parte dedicada a los sistemas, a la geometría, a las interacciones

físicas y al tiempo, entre otros. Sobre esta capa se apoya la capa de las aplicaciones que permiten construir formas geométricas específicas que expresan volumen, forma y tipo de material. También permiten realizar operaciones de rotación y traslación sobre las formas construidas. La última capa, es la interfaz con el usuario desde la cual se ejecuta el archivo de la simulación o se realiza la simulación en línea, ingresando manualmente una por una las líneas de comando a través del terminal (figura 4.1) [3].

En la figura 4.3 se aprecian los parámetros definidos por GATE durante la simulación de las interacciones de las partículas con la materia, como así también la trayectoria recorrida por cada partícula.

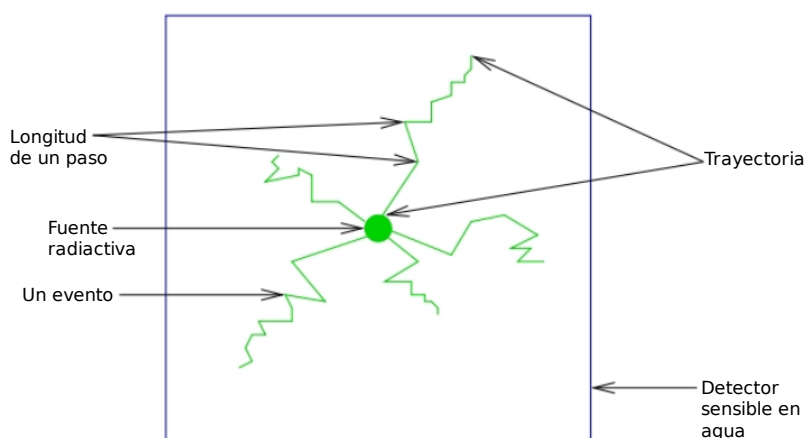


Figura 4.3: Parámetros definidos por GATE durante la interacción de las partículas con el medio, en un detector sensible como el DoseActor.

4.4.2 Método de cálculo del valor S de ^{223}Ra y su progenie

El objetivo principal de las simulaciones con GATE fue hallar los valores S para el ^{223}Ra en fantomas esféricos de agua. Para ello, se construyeron con GATE fantomas de distintos radios y en cada uno de ellos se simuló el decaimiento de una fuente de ^{223}Ra distribuida uniformemente en todo su volumen.

Mediante las simulaciones se generaron archivos o mapas de deposición de energía (E_{dep}); que fueron posteriormente analizados y cuantificados con el programa FIJI de Imagej [82]. El valor obtenido de la energía depositada en el fantoma, se utilizó posteriormente para el cálculo de la dosis absorbida D , que esta definida como la energía depositada en el medio por unidad de masa (ecuación 4.1). La expresión para el cálculo de la dosis absorbida, mediante los datos de E_{dep} , es la siguiente:

$$D[Gy] = \frac{E_{dep}[MeV] \times 1,6022 \times 10^{-13}[J/MeV]}{m[kg]} \quad (4.35)$$

donde $1,6022 \times 10^{-13}$ es el factor de conversión de energía de MeV a Joule y m es la masa del fantoma virtual de agua en kg. La unidad de medida de D es el Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Una vez obtenido el valor de la dosis absorbida en el fantoma mediante la ecuación (4.35), se determinó el valor S para cada fantoma.

El software OLINDA/EXM, define a la dosis absorbida de una manera simple, mediante la fórmula (4.33) que se vio al final de la sección 4.3.2 y que se recuerda a continuación:

$$\frac{D}{A_0} = N \cdot DF$$

donde N es el número total de desintegraciones que ocurren en una región fuente, por unidad de actividad administrada. En nuestro caso la fuente coincidió con todo el volumen del fantoma o blanco. El parámetro DF o valor S , es el factor de dosis definido por la ecuación (4.34) [4]. Por consiguiente, la expresión utilizada para calcular cada valor S del ^{223}Ra , a partir de las simulaciones con GATE, es la siguiente:

$$S^{GATE} = \frac{D/A_0}{N} \quad (4.36)$$

donde D (Gy) es la dosis media absorbida en el fantoma de agua calculada con la ecuación (4.35); A_0 es la actividad inicial en (Bq) distribuida uniformemente en el fantoma y N es el número total de desintegraciones de ^{223}Ra , por unidad de actividad administrada, en unidades de (Bq.s/Bq). El valor de N se obtiene del cociente entre la actividad acumulada o número de desintegraciones en el fantoma y la actividad inicial, tal que $N = \tilde{A}/A_0$. El número de desintegraciones es un dato generado por GATE en cada simulación. El programa, también genera un archivo del cuadrado de la energía depositada (E_{dep})², el cual se utilizó para calcular el error estándar de la media ($EE M$) según la siguiente fórmula:

$$EE M = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left[\frac{\sum_{i=1}^N E_i^2}{N} - \left(\frac{\sum_{i=1}^N E_i}{N} \right)^2 \right]} \quad (4.37)$$

donde N es el número total de desintegraciones, E_i y E_i^2 son la energía depositada en el fantoma y su valor al cuadrado respectivamente, en el vóxel i del fantoma [89]. A partir de este dato se calculó la incerteza estadística ϵ_i en el vóxel i para cada simulación, mediante la siguiente ecuación:

$$\epsilon_i = 100 \times \frac{EE M}{E_i} \quad (4.38)$$

En la siguiente sección se detallan todas las pruebas de simulación que se realizaron con el programa GATE para evaluar el valor S del ^{223}Ra y del ^{223}Ra y su progenie en distintas geometrías de fantasmas.

4.4.3 Simulaciones con ^{223}Ra y con ^{223}Ra y su progenie

Para determinar el valor S del ^{223}Ra mediante el programa GATE se realizaron cuatro pruebas de simulaciones diferentes. En la primera, se construyeron con el programa cuatro esferas de agua de distintos radios, que se muestran en la tabla 4.4. A simple vista se puede decir que las esferas son relativamente pequeñas si se las compara con las dimensiones de un fantoma humanoide. Esta particular elección se debe a nuestro interés en estudiar la dosis media absorbida por desintegración de ^{223}Ra o valor S, también en la escala pequeña. Como se vio en el Cap. 3, el ^{223}Ra se deposita sobre la superficie de los huesos en donde se verifica actividad osteoblástica. En particular, el hueso esponjoso o trabecular que se muestra en la figura 4.4 esta formado por cavidades

Tabla 4.4: Radios de los fantasmas esféricos de agua contruidos y empleados en la primera prueba de simulación.

Esfera	Radio (μm)
1.	1336
2.	2879
3.	4926
4.	6203

cuyas dimensiones son del orden de los milímetros y varían en un rango de 0.2 a 1.0 mm [90]. La médula ósea alojada en su interior es el órgano más radiosensible del cuerpo. Durante el tratamiento terapéutico con ^{223}Ra , la médula es principalmente irradiada con partículas alfa de corto rango ($\sim 70\mu\text{m}$) producidas por la desintegración del ^{223}Ra y su progenie.

Por este motivo es sumamente importante determinar con el mayor grado de exactitud la dosis que recibe la médula ósea, debido a la presencia de ^{223}Ra y su progenie en la matriz ósea, en donde el ^{223}Ra puede permanecer hasta varios días [83]. En este sentido, las simulaciones con GATE podrían ser una herramienta útil para calcular el valor S en pequeñas dimensiones como las cavidades trabeculares. Una vez hallado el valor S es posible determinar la dosis absorbida en función de la actividad acumulada en cada cavidad con la ecuación (4.8).

Siguiendo con nuestra primera prueba de simulación con GATE, se asignó a cada una de las esferas de la tabla 4.4 una actividad inicial de ^{223}Ra , que fue aumentando progresivamente desde un valor de 10 Bq hasta 10 MBq. Para cada simulación,

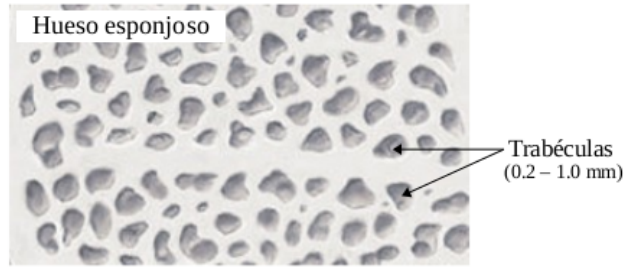


Figura 4.4: Representación de una sección transversal del hueso esponjoso o trabecular, donde se señalan las cavidades trabeculares. En su interior se encuentra alojada la médula ósea.

GATE generó un mapa de la energía depositada (MeV) en el fantoma y del cuadrado de la misma (MeV^2). En total se realizaron cinco corridas de cada simulación, con una selección automática de la semilla por parte del generador de números casuales (Mersenne Twister) del programa. Los mapas, fueron generados en formato Analyze de 4 bytes y fueron cuantificados con el software FIJI de Imagej [82]. Finalmente, aplicando las ecuaciones (4.35) y (4.36) se determinó el valor S para cada esfera. En el próximo capítulo se muestran los resultados obtenidos de las simulaciones y se comparan con los valores S obtenidos bajo las mismas condiciones con el software OLINDA/EXM [4].

La segunda prueba de simulación con GATE, para evaluar el valor S del ^{223}Ra , consistió en mantener una concentración de actividad inicial, $[A_0/\text{cm}^3]$, constante y aumentar progresivamente el radio de las esferas de agua. Para ello, se escribió un archivo con una nueva simulación, en la cual se varió la actividad inicial junto con la masa de cada esfera, comprendiendo valores de entre 0,01 g y 100 g. En modo análogo a la primera prueba, GATE generó un mapa de la energía depositada (MeV) en el volumen del fantoma y del cuadrado de la misma (MeV^2). Se ejecutaron cinco corridas por cada una de las esferas simuladas. La selección de la semilla fue automática y se usó el mismo generador de números casuales, Mersenne Twister. Los archivos fueron generados en formato Analyze, como en la primera prueba, y fueron cuantificados con el software FIJI de Imagej [82]. Finalmente, con las ecuaciones (4.35) y (4.36) se determinó el valor S para cada esfera. En el próximo capítulo se muestran los resultados obtenidos de esta segunda prueba y se comparan con los obtenidos mediante el software OLINDA/EXM [4].

La tercera prueba, para determinar el valor S del ^{223}Ra con el simulador GATE, consistió en repetir la segunda prueba pero para dos concentraciones de actividad inicial mayores, manteniendo los mismos volúmenes de las esferas. Luego, al igual que en las dos pruebas anteriores, se cuantificaron los archivos generados en formato Analyze, con el software FIJI de Imagej [82] y con las ecuaciones (4.35) y (4.36), se calcularon los valores S para ambas concentraciones de actividad inicial, en función

de la masa de las esferas. Los resultados de esta tercera prueba de simulaciones se muestran en el próximo capítulo y se comparan con los resultados obtenidos con el software OLINDA/EXM. Seguidamente, para validar nuestros resultados se calculó para la segunda y la tercera prueba, el producto de S.m. Es decir, el valor S obtenido mediante las simulaciones multiplicado por la masa del fantoma. Finalmente, estos resultados se compararon con el producto S.m calculado a partir del valor S del software OLINDA/EXM para los mismos fantomas simulados [4]. Por último, se calculó la energía depositada por desintegración de ^{223}Ra , en cada una de las esferas de la segunda y tercera prueba. Los resultados obtenidos con GATE se comparan con los de OLINDA/EXM y se muestran en el próximo capítulo.

La cuarta y última prueba consistió en estimar el valor S y la energía depositada por desintegración de ^{223}Ra y su progenie mediante el simulador GATE, en el volumen de las regiones de interés (ROIs) que fueron diseñadas en las imágenes adquiridas del cuerpo del paciente en la sección 4.2. El estudio se realizó simulando un volumen de agua, idéntico al volumen de las ROIs de las imágenes, con una fuente de ^{223}Ra en su interior. Los resultados de GATE fueron cuantificados con el software FIJI de Imagej. Finalmente, el valor S determinado con GATE fue comparado con el valor S calculado mediante la ecuación (4.7) del método de cálculo dosimétrico MIRD. Los resultados se muestran en el próximo capítulo.

A modo de ejemplo, en la próxima sección se puede apreciar en la tabla 4.5 el archivo (.mac) con el código de una de las simulaciones escritas en el lenguaje macro para nuestro trabajo. El mismo fue diseñado para la esfera de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio, 0,1 g de masa de agua y con una actividad inicial de ^{223}Ra de 10 Bq.

4.4.4 Código ejecutable de una simulación

Para una mejor comprensión de las líneas de comando que se detallan en el siguiente archivo macro se recomienda consultar la guía para el usuario que ofrece de manera libre y gratuita el grupo de colaboración OpenGate¹.

Tabla 4.5: Archivo principal macro (.mac) de la simulación de una fuente de ^{223}Ra de 10 Bq de actividad inicial distribuidos uniformemente en una esfera virtual de agua de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio.

```
=====
VERBOSITY
=====
/control/execute                                ../mac/verbose.mac
=====
GEOMETRY
```

¹Disponible en: <<http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php/UsersGuideV7.2>>.

```

=====
/gate/geometry/setMaterialDatabase                ../data/GateMaterials.db
/gate/world/setMaterial                           Air
/gate/world/geometry/setXLength                   30 cm
/gate/world/geometry/setYLength                   30 cm
/gate/world/geometry/setZLength                   30 cm
/gate/world/vis/setVisible                         0

/gate/world/daughters/name                        Phantom
/gate/world/daughters/insert                      sphere
/gate/Phantom/setMaterial                        Water
/gate/Phantom/geometry/setRmin                    0. mm
/gate/Phantom/geometry/setRmax                    2879 um
/gate/Phantom/geometry/setPhiStart                0 deg
/gate/Phantom/geometry/setDeltaPhi               360 deg
/gate/Phantom/geometry/setThetaStart             0 deg
/gate/Phantom/geometry/setDeltaTheta             360 deg
/gate/Phantom/placement/setTranslation            0 0 0 cm
/gate/Phantom/vis/setColor                       blue
=====
DETECTORS
=====
/gate/actor/addActor                             SimulationStatisticActor SSA
/gate/actor/SSA/save                             ../output/stat_223Ra.txt
/gate/actor/addActor                             DoseActor doseDistribution
/gate/actor/doseDistribution/save                 ../output/energia_223Ra.hdr
/gate/actor/doseDistribution/attachTo             Phantom
/gate/actor/doseDistribution/stepHit              random
/gate/actor/doseDistribution/setSize              10. 10. 10. mm
/gate/actor/doseDistribution/setVoxelSize         200. 200. 200. um
/gate/actor/doseDistribution/setPosition          0. 0. 0. cm
/gate/actor/doseDistribution/enableEdep           true
/gate/actor/doseDistribution/enableSquaredEdep    true
=====
PHYSICS
=====
/gate/physics/addPhysicsList                     emstandard_opt3
/gate/physics/addProcess                         RadioactiveDecay ion
/gate/physics/Gamma/SetCutInRegion               world 0.1 mm
/gate/physics/Electron/SetCutInRegion            world 0.1 mm
/gate/physics/Positron/SetCutInRegion            world 0.1 mm

```

```

/gate/physics/alpha/SetCutInRegion                                world 0.01 mm
=====
INITIALISATION
=====
/gate/run/initialize
/gate/random/setEngineName                                         MersenneTwister
/gate/random/setEngineSeed                                         auto
=====
SOURCE
=====
/gate/source/addSource spectrumLine                                gps
/gate/source/spectrumLine/gps/particle                            ion
/gate/source/spectrumLine/gps/ion                                  88 223 0 0
/gate/source/spectrumLine/gps/angtype                             iso
/gate/source/spectrumLine/gps/monoenergy                          0. keV
/gate/source/spectrumLine/setForcedUnstableFlag                   true
/gate/source/spectrumLine/setForcedHalfLife                       987552 s
/gate/source/spectrumLine/setActivity                             10. Bq
/gate/source/spectrumLine/gps/type                                Volume
/gate/source/spectrumLine/gps/shape                               Sphere
/gate/source/spectrumLine/gps/radius                              2879 um
/gate/source/spectrumLine/gps/centre                             0. 0. 0. cm
/gate/source/spectrumLine/attachTo                                Phantom
/gate/source/spectrumLine/dump                                     1
/gate/source/list
=====
VISUALISATION
=====
/control/execute                                                    ../mac/visu.mac
=====
START
=====
/gate/application/noGlobalOutput
/gate/application/start

```

Capítulo 5

Resultados

En el presente capítulo se muestran los resultados obtenidos. Por una parte, se estudió la biodistribución del radiofármaco Dicloruro de Radio-223 en el cuerpo de un paciente, diagnosticado con cáncer de próstata en estadio metastásico. El estudio permitió calcular la actividad acumulada y la dosis absorbida en regiones de interés del cuerpo del paciente. Por otra parte, se realizaron simulaciones Monte Carlo con el programa GATE de fantasmas de agua con una fuente de ^{223}Ra , y de ^{223}Ra en equilibrio con su progenie, distribuida uniformemente en su volumen [3]. Los resultados de las simulaciones permitieron calcular el valor de S del ^{223}Ra en ambos casos. Finalmente, cada valor S de GATE se comparó con el obtenido mediante el software OLINDA/EXM [4].

5.1 Biodistribución de ^{223}Ra

El estudio de la biodistribución del radiofármaco Dicloruro de Radio-223, consistió en la adquisición de imágenes planares mediante una cámara gamma, de un paciente con cáncer de próstata y metástasis óseas inyectado con el radiofármaco. Al momento de las adquisiciones, el paciente presentaba metástasis óseas que se pudieron observar en el centellograma óseo con $^{99m}\text{Tc-MDP}$, que se muestra en la figura 5.1. En las imágenes se puede ver que la parte más afectada con metástasis es la columna vertebral y los huesos de la cadera.

Antes de proceder con la adquisición de imágenes del paciente, se midió la sensibilidad de la cámara gamma (Symbia Intevo Excel de SIEMENS) para el ^{223}Ra y su progenie. Es decir, se determinó el factor de calibración C de la misma. Este factor es necesario para convertir la tasa de cuentas detectadas en el cuerpo del paciente en actividad absoluta, como se observa en la ecuación (4.9) del Cap. 4.



Figura 5.1: Centellograma óseo con ^{99m}Tc -MDP, del paciente con cáncer de próstata y metástasis óseas. Dirección cráneo-caudal. Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior).

5.1.1 Sensibilidad de la cámara gamma

La sensibilidad de una cámara gamma se define mediante el factor de calibración C del sistema de medición. El mismo representa el número de cuentas detectadas por la cámara en una fuente de radiación, por unidad de tiempo y por unidad de actividad [81]. Se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$C = \frac{\text{cuentas}}{A \times t} \quad (5.1)$$

en el numerador se encuentra el número de cuentas totales detectadas por la cámara, A es la actividad de la fuente y t es el tiempo de adquisición de las imágenes. Las unidades de medida de C son generalmente las cuentas por segundo por MBq (cps/MBq). La tasa de cuentas, (cps), se ve afectada por el tiempo muerto del equipo de medición. El tiempo muerto, τ (o resolución temporal), se relaciona con

la capacidad de la cámara para distinguir temporalmente dos pulsos de información. Durante este tiempo el sistema procesará un único evento, por lo cual los eventos simultáneos a este que lleguen al detector, no serán procesados [81]. Para suplir esta pérdida de cuentas, es necesario realizar una corrección de la tasa de cuentas detectadas para obtener la tasa de cuentas reales, $(cps)_r$, mediante la siguiente ecuación:

$$(cps)_r = \frac{cps}{1 - cps \cdot \tau} \quad (5.2)$$

En nuestros estudios, se calculó el factor de calibración C , siguiendo el método propuesto en el MIRD Panphlet N° 16 [22]. Se midió una fuente de ^{223}Ra de actividad conocida (0,7 MBq), puesta a 10 cm de distancia de los detectores dispuestos en oposición de 180° . Luego, se realizó una adquisición de la fuente, durante un intervalo de tiempo de aproximadamente 10 min con un tamaño de matriz del campo visual de 256×256 píxeles. Las imágenes obtenidas se pueden ver en la figura 5.2. Las mismas se cuantificaron con el software FIJI de Imagej [82]. Con el número de cuentas y el tiempo de adquisición se calculó la tasa de cuentas. Mediante la ecuación (5.2) se corrigió el valor de esta tasa por el tiempo muerto de la cámara. Finalmente, se aplicó la ecuación (5.1) para las cuentas detectadas por los detectores 1 y 2 de la cámara. En la tabla 5.1 se observa la sensibilidad para ambos detectores

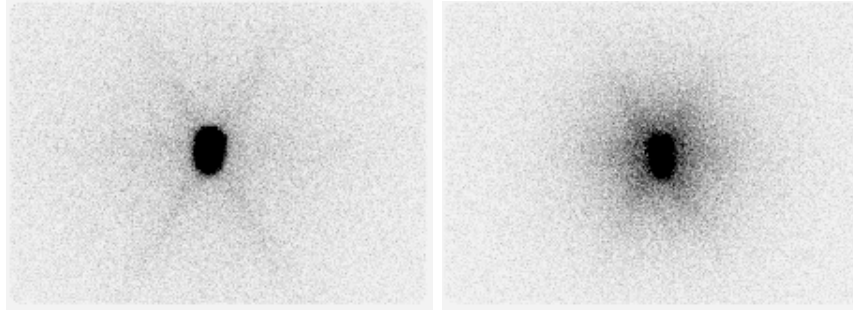


Figura 5.2: Imágenes de una fuente de ^{223}Ra en equilibrio con su progenie para la prueba de sensibilidad de la cámara gamma empleada en nuestros estudios. Izquierda: detector 1; derecha: detector 2.

y el factor de calibración C de la cámara gamma como la media aritmética de la sensibilidad medida en cada detector. El factor C calculado también se encuentra como dato en el protocolo de adquisición de imágenes presentado en el Cap. 4.

5.1.2 Imágenes de ^{223}Ra y su progenie - Primera aplicación

Mediante la cámara gamma, se le realizaron adquisiciones de imágenes estáticas antero-posterior del tronco y la cadera del paciente, a las 2 horas de haber recibido

Tabla 5.1: Sensibilidad obtenida para la cámara gamma Symbia Intevo Excel de SIEMENS, para una fuente de ^{223}Ra en equilibrio con su progenie puesta a una distancia de 10 cm de ambos detectores.

Actividad de la fuente	Detector	Cuentas ROI	Tiempo muerto (μs)	Sensibilidad cps/MBq	Factor de calibración (C)
0,7 MBq	1	18300	61,25	87,61	88,93 cps/MBq
	2	18900	31,00	90,25	

la primera aplicación del radiofármaco Dicloruro de Radio-223. Las adquisiciones se realizaron siguiendo el protocolo detallado en el Cap. 4. Las imágenes obtenidas se muestran en la figura 5.3.

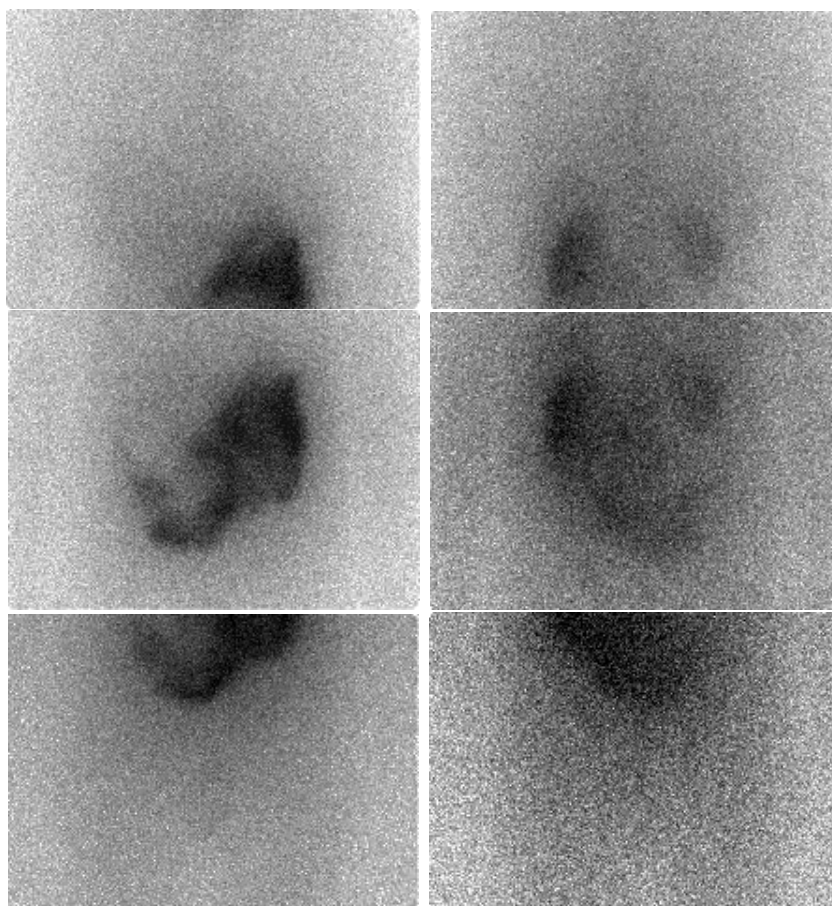


Figura 5.3: Imágenes antero-posterior del paciente, dirección cráneo-caudal, a las 2 horas de haber recibido la aplicación de ^{223}Ra . Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior. De arriba hacia abajo las regiones: tórax - abdomen - pelvis.

Debido a las molestias físicas percibidas por el paciente durante las adquisiciones, no se realizó un barrido de cuerpo entero sino que, se adquirieron imágenes estáticas a lo largo del tronco y la zona pélvica. Se observa en las imágenes anteriores, que el radiofármaco marcado con ^{223}Ra se encuentra localizado principalmente en el tracto gastrointestinal y en menor proporción en el hígado. Mientras que en las imágenes posteriores se aprecia una mayor captación en los riñones y en la columna vertebral.

A las 24 horas de la aplicación del radiofármaco, se realizó una segunda adquisición de imágenes estáticas al mismo paciente, pero en esta oportunidad se pudo realizar el barrido de cuerpo entero. Las imágenes se muestran en la figura 5.4.

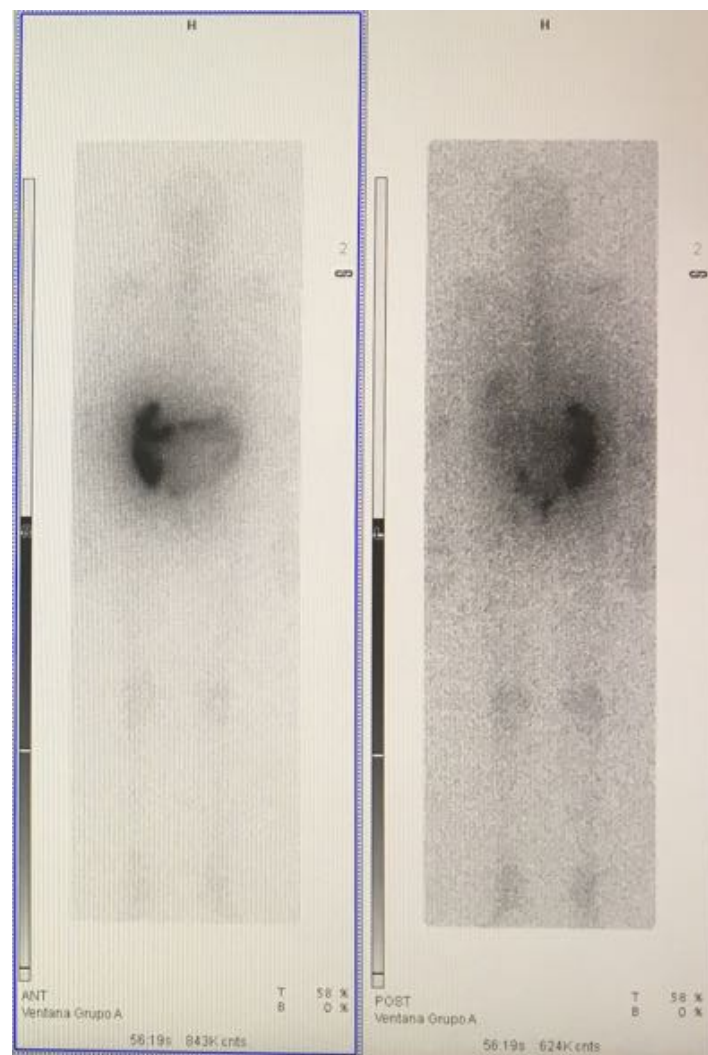


Figura 5.4: Barrido corporal antero-posterior del paciente, dirección cráneo-caudal, a las 24 horas de haber recibido la aplicación de ^{223}Ra . Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior.

Analizando estas imágenes se observa una mayor captación de ^{223}Ra en el colon ascendente y en el colon transversal, en la vejiga y también en el bazo, este último solo se aprecia en la imagen posterior. Se observa también una mayor captación en los huesos comparada con las imágenes adquiridas a las 2 horas. En particular, se evidencia mayormente la columna vertebral y las articulaciones mayores.

5.1.3 Imágenes de ^{223}Ra y su progenie - Segunda aplicación

En la segunda aplicación del radiofármaco Dicloruro de Radio-223, se realizó nuevamente una adquisición de imágenes estáticas antero-posterior del cuerpo entero del paciente, a las 2 horas de haberlo recibido. Las adquisiciones se realizaron con la misma cámara gamma Symbia de SIEMENS manteniendo los mismos parámetros detallados en el protocolo de la sección 4.2.1. Las imágenes obtenidas, antero-posterior se muestran en la figura 5.5. En las imágenes se observa una importante captación temprana del radiofármaco en el tracto gastrointestinal y en los riñones, así como también en los huesos, principalmente en los de la columna.

5.2 Dosimetría interna de ^{223}Ra con el método MIRD

A partir de las imágenes adquiridas de ^{223}Ra y su progenie y mediante el método MIRD detallado en la sección 4.3.1, se calculó la actividad presente en determinadas regiones de interés (ROIs) de las imágenes. Para cuantificar la radiactividad en las regiones, se aplicó el método de visión conjugada visto en el Cap. 4. El método permite la determinación de la actividad presente en estas regiones al momento de las adquisiciones, mediante la ecuación (4.9) que se recuerda a continuación:

$$A_j = F \sqrt{\frac{I_A \cdot I_P}{e^{-\mu_e t}}} \frac{f_j}{C} \quad (4.9)$$

En total se dibujaron y midieron cinco regiones de interés sobre las imágenes adquiridas luego de la primera aplicación. Estas regiones fueron seleccionadas en sitios correspondientes a distintos órganos y tejidos del cuerpo como el intestino superior (I), el hígado (H), el riñón izquierdo (R), la columna vertebral (C) y la vejiga (V). En la figura 5.6 se aprecia a modo de ejemplo, dos de las regiones de interés (ROIs) dibujadas sobre las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente, para la cuantificación de la actividad. En cada región de interés dibujada se calculó la actividad absoluta A_j a las 2 horas y a las 24 horas de la aplicación del radiofármaco. Por consiguiente, primero fue necesario calcular la tasa de cuentas I_A e I_P , en cada ROI dibujada en la imagen anterior y posterior en correspondencia, midiendo el número de cuentas con el software FIJI de Imagej [82] y dividiéndolas por el tiempo

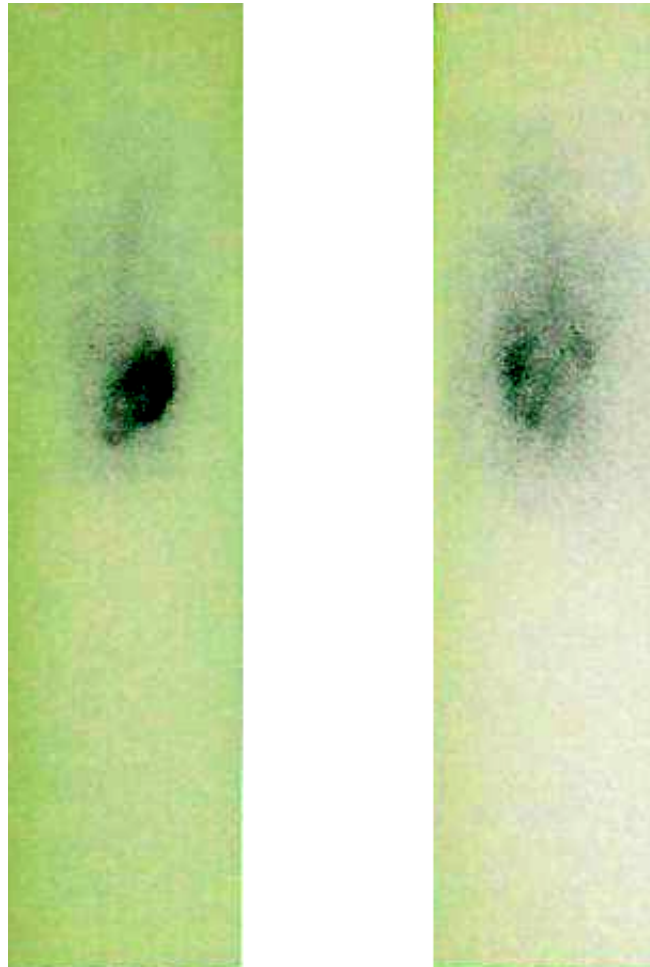


Figura 5.5: Barrido corporal antero-posterior del paciente, dirección cráneo caudal, a las 2 horas de haber recibido la aplicación de ^{223}Ra . Izquierda: imagen anterior, derecha: imagen posterior.

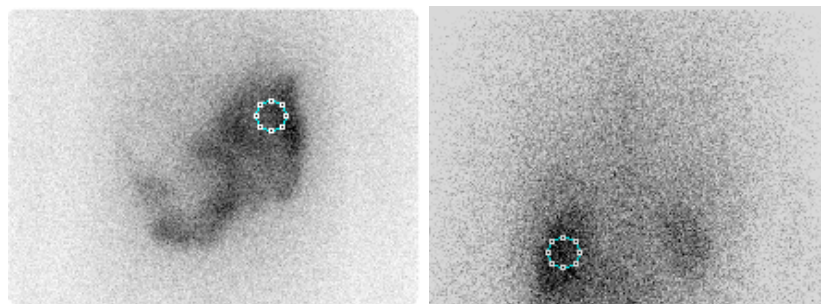


Figura 5.6: Regiones de interés (círculos) dibujadas sobre las imágenes del paciente a las 2 h de la aplicación del radiofármaco. Izquierda: imagen anterior, zona abdominal, ROI sobre el intestino. Derecha: imagen posterior, zona torácica, ROI sobre el riñón izquierdo.

que duró la adquisición (25 min.). Los valores de las cuentas detectadas se muestran en la tabla 5.2. En esta tabla, se observa que en la ROI 1 (I), la tasa de cuentas aumenta en el tiempo en la imagen anterior, entre la primera y la segunda adquisición, mientras que en las ROIs 2 (H), 3 (R), 4 (C) y 5 (V) se observa que las cuentas disminuyen en el tiempo en ambas imágenes.

Tabla 5.2: Cuentas presentes en las ROIs de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente a las 2 h y 24 h de la primera aplicación. I: intestino; H: hígado; R: riñón; C: columna vertebral y V: vejiga.

Paciente	ROI	Cuentas anterior 2 h	Cuentas posterior 2 h	Cuentas anterior 24 h	Cuentas posterior 24 h
Aplicación 1	1(I)	10618	4666	12279	3322
	2(H)	4449	4396	4195	2080
	3(R)	11303	6217	2843	1781
	4(C)	3691	3953	1632	1526
	5(V)	2680	2283	1741	1333

Una vez determinada la tasa de cuentas en cada ROI, se calculó el factor de transmisión del paciente $e^{-\mu_e t}$ de la ecuación (4.9). Para ello, se tomó el coeficiente de atenuación lineal efectivo, μ_e , de las mediciones hechas a un fantoma de poliuretano por parte de un laboratorio especializado en la construcción de fantomas del cuerpo humano¹. Su valor fue de $0,16 \text{ cm}^{-1}$ y el espesor t del paciente, se tomó uniforme e igual a 20 cm. Por lo tanto, el valor calculado para $e^{-\mu_e t}$ fue de 0,041. El factor F de sustracción de fondo, de la ecuación (4.9), se calculó mediante la ecuación (4.11). Debido a que el espesor de cada región fuente (ROIs) se tomó igual al espesor del paciente, el factor F resultó ser igual a 1. El factor f de auto-atenuación de la j -ésima región fuente, se calculó con la ecuación (4.10) vista en el Cap. 4 y que se recuerda a continuación.

$$f_j \equiv \frac{(\mu_j t_j / 2)}{\sinh(\mu_j t_j / 2)}$$

donde μ_j es el coeficiente de atenuación lineal efectivo igual a μ_e y t_j coincide con el espesor uniforme t del paciente. El valor calculado para este factor fue de 0,673. Por último, el factor de calibración C de la cámara gamma corregido por tiempo muerto, se calculó mediante la ecuación (5.1) y dio un valor medio de 88,93 cps/MBq (tabla 5.1).

Finalmente, a partir de estos datos y mediante la ecuación (4.9) se calculó la actividad presente en las ROIs a las 2 horas y a las 24 horas de la aplicación del radiofármaco. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.3. Seguidamente,

¹RSD ALDERSON|PHANTOMS. Disponible en: <<http://www.rsdphantoms.com>>

se graficó la actividad en función del tiempo para cada ROI. Los datos graficados se ajustaron, como primera aproximación, a una función exponencial $A(t)$ según el modelo de captación instantánea sin eliminación biológica adoptado en nuestro estudio (modelo 1). Este modelo, se describió en la sección 4.3.2 y se encuentra detallado en el MIRD Panphlet N° 16 [22]. El mismo considera una captación instantánea y una distribución uniforme del radiofármaco en todo el cuerpo. A su vez, asume que no se verifica eliminación biológica del radionucleido y su progenie, sino que su eliminación se debe solamente al decaimiento físico. Según este modelo, la actividad en el cuerpo es eliminada exponencialmente con una vida media igual al período de semidesintegración $T_{1/2}$ del radionucleido padre, el ^{223}Ra .

Tabla 5.3: Actividad absoluta en las ROIs de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, a las 2 horas y a las 24 horas de la primera aplicación del radiofármaco al paciente. H: hígado; R: riñón izquierdo; C: columna vertebral y V: vejiga.

Paciente	ROI	Actividad absoluta	Actividad absoluta
		(MBq) 2 h	(MBq) 24 h
Aplicación 1	1(I)	0,176	0,160
	2(H)	0,111	0,074
	3(R)	0,209	0,056
	4(C)	0,095	0,039
	5(V)	0,061	0,038

En la tabla 5.3 también se observa que, los valores de la actividad de ^{223}Ra y su progenie disminuyen en el tiempo. No obstante, en la ROI número 1 y solo en la imagen anterior se vio que las cuentas aumentaban en el tiempo, la actividad presente en todo su volumen disminuyó. Por lo tanto, se realizó el ajuste exponencial de la curva del decaimiento de la actividad en todas las ROIs mediante una función exponencial simple, con el fin de extrapolar los datos medidos y obtener así la actividad inicial en cada región. Con estos datos y la ecuación (4.17) del Cap. 4 se calculó la actividad acumulada en todas las regiones de interés. El valor S, del ^{223}Ra y su progenie, necesario para determinar la dosis absorbida con la ecuación (4.8), se calculó mediante la fórmula (4.7). En esta fórmula, el valor de la constante de dosis total Δ , se obtuvo sumando las constantes de dosis del ^{223}Ra y de su progenie de la tabla 4.3 del Cap. 4.

Por otro lado, la fracción de energía emitida por la región fuente y absorbida por la región blanco, ϕ , se tomó igual a 1 para las partículas alfa y beta emitidas durante el decaimiento, las cuales depositan localmente su energía e igual a 0 para la radiación gamma. Como se informó en el Cap. 3 las emisiones alfa y beta son responsables del 98,2% de la energía total emitida por la entera cadena de desintegración del ^{223}Ra .

Todas las ROIs dibujadas en las imágenes de la primera y la segunda aplicación tenían la misma forma y volumen. Los cálculos dosimétricos se realizaron en condi-

ción de auto irradiación, es decir, que la región blanco coincidió con la región fuente. Por consiguiente, el volumen del blanco se tomó igual al volumen de la ROI, que resultó ser de 331,11 cm³. Todos estos datos fueron aplicados a la ecuación (4.7) y se obtuvo el valor S para el ²²³Ra y su progenie. El valor del mismo resultó igual a $1,362 \times 10^{-11}$ Gy/Bq.s., el mismo valor para todas las ROIs, que se consideraron como primera aproximación compuestas por tejido blando y homogéneo equivalente al agua. Finalmente, con el valor de la actividad acumulada en cada una de las ROIs y el valor S hallado¹, se calculó la dosis absorbida mediante la ecuación (4.8) del Cap. 4. Los resultados obtenidos para la actividad inicial extrapolada, la actividad acumulada y la dosis absorbida para las regiones de interés se muestran en la tabla 5.4. En la misma se observa que, el valor más alto de dosis absorbida se

Tabla 5.4: Actividad inicial, actividad acumulada y dosis absorbida en las ROIs, evaluadas en las imágenes de ²²³Ra y su progenie del paciente (primera aplicación). I: intestino; H: hígado; R: riñón izquierdo; C: columna vertebral y V: vejiga.

Paciente ROI	Actividad inicial (MBq)	Actividad acumulada (MBq.h)	Dosis absorbida (Gy)
1(I)	0,177	70,24	3,44
2(H)	0,115	45,38	2,23
3(R)	0,236	93,44	4,58
4(C)	0,103	40,95	2,01
5(V)	0,065	25,57	1,25

registró en la ROI número 3, dibujada sobre el riñón izquierdo. Esto demuestra un rápido pasaje del radiofármaco desde la sangre hacia los riñones. Si se observa también la actividad absoluta presente a las 2 horas y las 24 horas de la aplicación (ver tabla 5.2), se aprecia que en la ROI número 3 disminuye aproximadamente un 73 % durante ese intervalo de tiempo. Esta rápida disminución de la actividad podría indicar una rápida fase de eliminación del radiofármaco. Se debe tener presente que, en el modelo de captación y eliminación considerado para el cálculo de la actividad acumulada, el tiempo de vida media efectivo del ²²³Ra en el cuerpo se considera igual al período de semidesintegración del radionucleido. Por lo tanto, la actividad acumulada en las ROIs en donde se verifica una rápida disminución de la actividad absoluta, la dosis absorbida calculada podría ser mayor a la real debido al largo período de semidesintegración del ²²³Ra. En la ROI número 1 se observó un elevado número de cuentas en el tiempo (tabla 5.2). La actividad absoluta en esta ROI disminuyó aproximadamente un 9% entre las dos adquisiciones y la dosis absorbida fue la segunda más alta respecto a las demás ROIs. Para la ROI número 2, en correspondencia con el hígado, la actividad acumulada fue aproximadamente la mitad de la calculada para la ROI número 3. A su vez, se midieron

¹El valor S utilizado en el cálculo de las dosis absorbidas se pasó a unidades de (Gy/MBq.h) tal que su valor fue de 0,049 (Gy/MBq.h).

menos cuentas que en la región del riñón, y la actividad absoluta disminuyó más lentamente, aproximadamente un 33% entre ambas adquisiciones. En esta región, se esperaba una rápida eliminación del radiofármaco, debido a que el hígado tiene la función de desintoxicar la sangre. En todas las ROIs consideradas se asumió que la localización de los radionucleidos hijas siguieron la ruta del padre, el ^{223}Ra [83]. Es decir, no se relocalizaron. Para la ROI número 4 dibujada sobre una parte de la columna vertebral la actividad disminuyó aproximadamente un 59% en el intervalo de tiempo transcurrido entre las 2 horas y las 24 horas de la aplicación. La actividad acumulada, es ligeramente menor que en la ROI número 2 del hígado. En este caso se debe tener en cuenta que en el hígado este radiofármaco permanece poco tiempo, ya que es eliminado a través de las excreciones del cuerpo, respecto a su permanencia en los huesos en donde los radionucleidos se introducen en la matriz ósea y permanecen allí hasta su completo decaimiento físico. Por último, en la ROI número 5 de la vejiga la actividad absoluta disminuyó un 38% aproximadamente entre las dos mediciones. En la tabla 5.4 se observa la región correspondiente a la vejiga, en donde se verificó el valor más bajo de actividad acumulada respecto a las demás ROIs y por consiguiente la menor dosis absorbida. Esto sugiere una eliminación menor del radiofármaco a través de la orina respecto a la eliminada a través de las heces, dado que la captación más baja se verificó en la vejiga y una de las más alta en el intestino (ver tabla 5.4).

Finalmente, se realizaron las últimas adquisiciones al paciente después de la segunda aplicación del radiofármaco. Por cuestiones de tiempo y lugar, solo se adquirió un barrido corporal a las 2 horas de la aplicación. En la tabla 5.5, se muestran los resultados de la cuantificación de las ROIs dibujadas en las imágenes anterior y posterior. Para ello se usó nuevamente el software FIJI de Imagej [82]. Las regiones de interés fueron seleccionadas en correspondencia con el intestino superior (I), el hígado (H), el riñón izquierdo (R), la columna vertebral (C) y una zona del fondo (F). Según lo establecido en la publicación MIRD N° 16, para determinar la actividad acumulada en la región de interés, se deben realizar al menos dos mediciones. Por lo tanto, en esta segunda aplicación no se realizó el cálculo de los parámetros dosimétricos de actividad inicial, actividad acumulada y de dosis absorbida. No obstante, se realizó a partir de las imágenes un análisis visual de la biodistribución del radiofármaco en cuerpo del paciente y se cuantificaron las regiones de interés.

Los resultados de la cuantificación de esta segunda aplicación, se observan en la tabla 5.5. En la misma se aprecia el mayor número de cuentas en la ROI número 1, la cual fue dibujada sobre el tracto gastrointestinal superior, respecto a las ROIs restantes. Esto sugiere que el radiofármaco una vez inyectado, pasa muy rápidamente al intestino para luego ser eliminado por las vías excretoras. En las ROIs restantes se observa que las cuentas en la región del hígado y de la columna se aproximan a los valores obtenidos en la primera aplicación, mientras que para el

Tabla 5.5: Cuantificación de las ROIs seleccionadas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del paciente luego de la segunda aplicación del radiofármaco Dicloruro de Radio-223.

Paciente	ROI	Cuentas	Cuentas
		Anterior 2 h	Posterior 2 h
Aplicación 2	1(I)	12860	6831
	3(H)	3930	4327
	2(R)	3757	4112
	4(C)	3430	3005
	5(F)	2494	2335

riñón izquierdo el valor resultó inferior. Por último, la ROI (F), se tomó en una región de fondo para poder evaluar el número de cuentas en el entorno del paciente. Se observa que este número de cuentas es el menor de todos, como era de esperarse.

5.3 Dosimetría interna de ^{223}Ra con el programa GATE

Luego de realizar la dosimetría de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, se implementó el programa de simulaciones GATE, el cual fue introducido en el Cap. 4, para determinar el valor S del ^{223}Ra en fantomas esféricos de agua y el valor S del ^{223}Ra y su progenie en un fantoma virtual idéntico, en forma y volumen, a una de las regiones de interés del cuerpo del paciente medido con la cámara gamma. En los fantomas esféricos se simuló una fuente de ^{223}Ra distribuida uniformemente en su volumen y en el fantoma de la ROI del cuerpo del paciente se simuló una fuente de ^{223}Ra en equilibrio con su progenie. Se realizaron en total cuatro pruebas de simulaciones diferentes para determinar el valor de S. Estas pruebas fueron detalladas en la sección 4.4.3.

5.3.1 Cálculo del valor S en fantomas esféricos

En la primera prueba, se construyeron las cuatro esferas de agua con distintos radios que se detallaron en la tabla 4.4 del Cap. 4. En la figura 5.7 se muestra una imagen del fantoma esférico virtual simulado con el programa GATE [3].

En el volumen del fantoma se simuló, el decaimiento de una fuente de ^{223}Ra , con una actividad inicial que se aumentó progresivamente desde un valor de 10 Bq hasta 10 MBq. Para cada esfera, GATE generó un mapa de distribución de la energía depositada (MeV) en el fantoma y del cuadrado de la misma (MeV)². Estas imágenes fueron cuantificadas con el software FIJI de Imagej [82]. En la figura 5.8 se observan los archivos de una simulaciones generados por GATE. Estos archivos

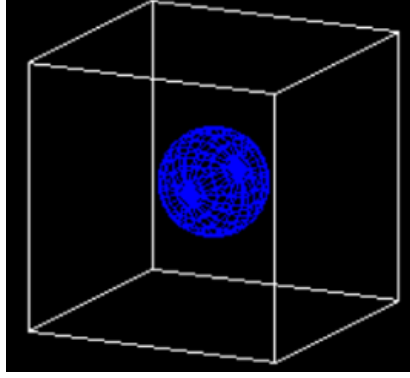


Figura 5.7: Simulación de un fantoma esférico de agua (azul). En blanco se representa el medio en donde se encuentra inmersa la esfera, que está compuesto por aire y se denomina “mundo” en GATE.

son los mapas de la energía depositada obtenidos como resultado de la simulación de una esfera de $2879 \mu\text{m}$ de radio y el decaimiento de una fuente de ^{223}Ra en su interior, cuya actividad inicial A_0 fue de 100 Bq, 1 kBq, 10 kBq, 100 kBq, 1 MBq y 10 MBq respectivamente.

Para generar los mapas de energía depositada en cada una de las simulaciones, se utilizó un mismo tamaño de vóxel de $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ en el detector DoseActor y solo se incrementó el tamaño de la matriz, a medida que fue aumentando el radio del fantoma. Es importante recordar que, el DoseActor solo registra y almacena los eventos que se producen en el volumen al que fue aplicado, en este caso al fantoma.

Mediante la cuantificación de las imágenes se obtuvo la energía depositada en las esferas de agua. Estos datos se utilizaron en la ecuación (4.35) para calcular la dosis absorbida D en cada esfera. Los valores de dosis obtenidos se emplearon para el cálculo de los valores S mediante la ecuación (4.36), previo cálculo del parámetro N relativo a cada simulación. Es decir, el número total de desintegraciones que ocurren en la esfera, por unidad de actividad de ^{223}Ra administrada. Este procedimiento fue detallado al final de la sección 4.3.2. Para determinar N , se calculó el cociente entre la actividad acumulada y la actividad inicial, tal que $N = \tilde{A}/A_0$, donde \tilde{A} es el número de desintegraciones o eventos primarios generados en cada simulación por el programa.

En la tabla 5.6 se muestran los resultados de los valores S obtenidos mediante las simulaciones del fantoma esférico de agua de $2879 \mu\text{m}$ de radio. Cada simulación se corrió un total de cinco veces para cada uno de los valores de actividad inicial, A_0 . Se observa que al aumentar la actividad de ^{223}Ra en el fantoma, el valor S converge a un valor constante. En la tabla 5.6, también se observa que la incerteza estadística ϵ asociada al valor de la energía depositada por vóxel del fantoma, disminuye al aumentar la actividad inicial. El cálculo de la incerteza estadística se realizó mediante

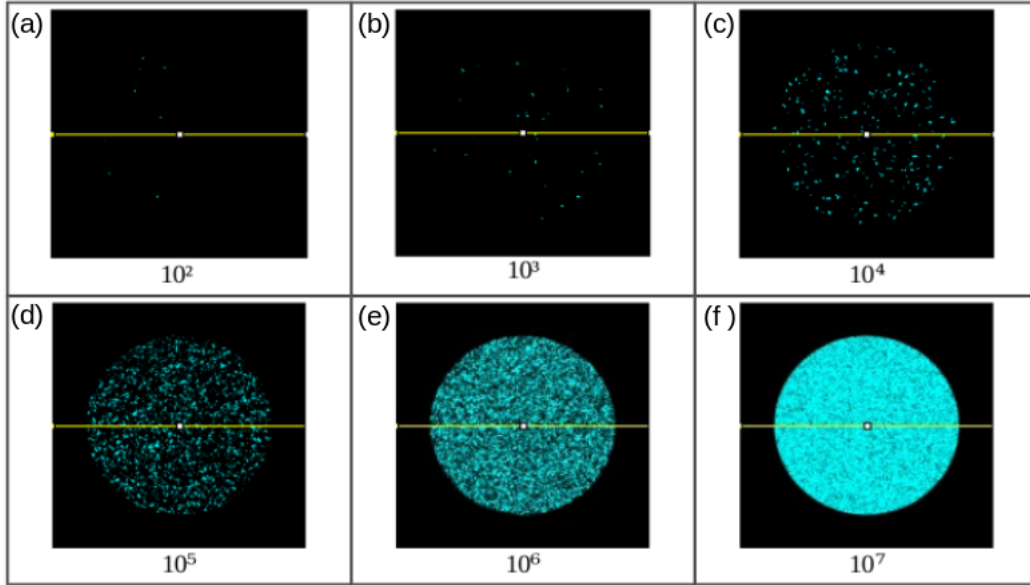


Figura 5.8: Mapas generados por GATE de la energía depositada en un fantoma esférico de agua de $2879 \mu\text{m}$ de radio. La actividad inicial A_0 de ^{223}Ra fue: en (a) 100 Bq, en (b) 1 kBq, en (c) 10 kBq, en (d) 100 kBq, en (e) 1 MBq y en (f) 10 MBq.

la ecuación (4.38) presentada en el Cap. 4.

Los resultados de las simulaciones para los tres fantomas restantes de la tabla 4.4, se presentan en las tablas 7.1, 7.3 y 7.4 en el anexo I, al final del trabajo. En dichas tablas se observa el mismo comportamiento del valor S , en función de la actividad inicial, que para la esfera de $2879 \mu\text{m}$ de radio. También se aprecia que, la incerteza estadística relativa de la energía depositada en cada vóxel del fantoma, disminuye al aumentar la actividad inicial. Finalmente en la tabla 5.7, se observa el valor de S^{GATE} promedio de cinco corridas, con su desviación estándar (σ), para cada una de las esferas y para la máxima actividad inicial de 10 MBq simuladas. Los resultados de GATE, de esta primera prueba para el valor S del ^{223}Ra , se comparan a continuación con los obtenidos mediante el software OLINDA/EXM [4].

5.4 Comparación entre GATE y OLINDA/EXM

5.4.1 El valor S de ^{223}Ra

Para tener un parámetro con el cual comparar los resultados del valor S del ^{223}Ra obtenidos con la plataforma GATE [3], se recurrió al software OLINDA/EXM [4], de uso común en los estudios de dosimetría interna en Medicina Nuclear. El mismo

Tabla 5.6: Valores de S del ^{223}Ra para el fantoma de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio, obtenidos mediante el programa GATE. Simulaciones realizadas para una actividad inicial A_0 de 10 Bq, 100 Bq, 1 kBq, 10 kBq, 100 kBq, 1 MBq y 10 MBq.

Corrida	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{voxel} (MeV)	Incerteza estadística	S^{GATE} (Gy/Bq.s)
1	1×10^1	6	0,600	0,003	833,43%	$9,152 \times 10^{-9}$
2	1×10^1	5	0,500	0,002	1118,26%	$9,164 \times 10^{-9}$
3	1×10^1	12	1,200	0,006	280,88%	$9,243 \times 10^{-9}$
4	1×10^1	12	1,200	0,006	280,88%	$9,257 \times 10^{-9}$
5	1×10^1	7	0,700	0,003	651,90%	$9,311 \times 10^{-9}$
1	1×10^2	115	1,150	0,053	9,03%	$9,231 \times 10^{-9}$
2	1×10^2	105	1,050	0,048	10,42%	$9,248 \times 10^{-9}$
3	1×10^2	103	1,030	0,048	10,72%	$9,250 \times 10^{-9}$
4	1×10^2	109	1,090	0,050	9,85%	$9,240 \times 10^{-9}$
5	1×10^2	109	1,090	0,050	9,87%	$9,240 \times 10^{-9}$
1	1×10^3	971	0,971	0,448	0,37%	$9,247 \times 10^{-9}$
2	1×10^3	1046	1,046	0,483	0,33%	$9,253 \times 10^{-9}$
3	1×10^3	983	0,983	0,454	0,36%	$9,243 \times 10^{-9}$
4	1×10^3	976	0,976	0,451	0,37%	$9,251 \times 10^{-9}$
5	1×10^3	1011	1,011	0,467	0,35%	$9,254 \times 10^{-9}$
1	1×10^4	9772	0,977	4,511	0,01%	$9,245 \times 10^{-9}$
2	1×10^4	10140	1,014	4,682	0,01%	$9,248 \times 10^{-9}$
3	1×10^4	9904	0,990	4,576	0,01%	$9,253 \times 10^{-9}$
4	1×10^4	9906	0,991	4,575	0,01%	$9,249 \times 10^{-9}$
5	1×10^4	10159	1,016	4,691	0,01%	$9,248 \times 10^{-9}$
1	1×10^5	99389	0,994	45,893	0,0004%	$9,248 \times 10^{-9}$
2	1×10^5	100048	1,000	46,203	0,0004%	$9,249 \times 10^{-9}$
3	1×10^5	99810	0,998	46,094	0,0004%	$9,249 \times 10^{-9}$
4	1×10^5	100068	1,001	46,210	0,0004%	$9,248 \times 10^{-9}$
5	1×10^5	100307	1,003	46,317	0,0004%	$9,248 \times 10^{-9}$
1	1×10^6	1000466	1,000	462,025	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
2	1×10^6	999595	1,000	461,619	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
3	1×10^6	999992	1,000	461,799	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
4	1×10^6	999136	0,999	461,394	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
5	1×10^6	1001101	1,001	462,311	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
1	1×10^7	10000468	1,000	4618,191	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
2	1×10^7	9993507	0,999	4614,916	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
3	1×10^7	10001920	1,000	4618,786	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
4	1×10^7	9998547	1,000	4617,333	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
5	1×10^7	9999447	1,000	4617,697	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$

cuenta con fantasmas esféricos de agua, que van desde los 0,01 g de masa hasta los 6000 g. Los tamaños de las esferas se encuentran predeterminados por el programa.

Tabla 5.7: Valores S promedio del ^{223}Ra para los cuatro fantomas esféricos de agua simulados con GATE. Los valores corresponden a una actividad inicial A_0 de 10 MBq. La letra σ representa la desviación estándar.

Radio (μm)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)
1336 μm	$9,251 \times 10^{-8}$	$1,159 \times 10^{-12}$
2879 μm	$9,249 \times 10^{-9}$	$4,298 \times 10^{-14}$
4924 μm	$1,849 \times 10^{-9}$	$4,902 \times 10^{-15}$
6203 μm	$9,249 \times 10^{-10}$	$4,740 \times 10^{-15}$

Para la primera prueba se emplearon las esferas con los radios propuestos en la tabla 4.4 de la sección. 4.4.3. Los volúmenes de las esferas simuladas de 1336 μm , 2879 μm , 4924 μm y 6205 μm de radio equivalen a una masa de agua de 0,01 g, 0,1 g, 0,5 g y 1,0 g respectivamente. El parámetro de la masa se utilizó para poder comparar nuestros resultados de GATE con los del software OLINDA/EXM.

En el Cap. 4, se vio que el software OLINDA/EXM permite calcular la dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) en fantomas esféricos de agua, ingresando el valor N o número de desintegraciones que ocurren en la región fuente por unidad de actividad administrada. También se vio que mediante la ecuación (4.33) es posible calcular el factor DF o valor S , a partir del parámetro N y de la dosis absorbida por unidad de actividad inicial. En nuestros estudios con los datos generados por GATE, se calcularon los valores N y las dosis absorbidas por unidad de actividad inicial en las esferas simuladas y con la ecuación (4.36) se calculó el valor S para el ^{223}Ra en los fantomas seleccionados. El número N obtenido en cada simulación con GATE, se ingresó posteriormente en el software OLINDA/EXM para obtener las dosis absorbidas en las cuatro esferas. Finalmente, con estos datos de dosis y mediante la ecuación (4.33), se determinaron los valores S para el ^{223}Ra con OLINDA/EXM, para fantomas del mismo tamaño que los simulados en GATE y para una misma actividad inicial.

En la tabla 5.8 se muestran los valores S obtenido con GATE como el promedio de cinco corridas, en función de la actividad inicial para el fantoma de 2879 μm de radio, y los valor S obtenidos mediante el software OLINDA/EXM [4] expresado como la media aritmética de cinco mediciones, correspondientes a los cinco valores de N obtenidos con GATE. Los valores N se observan en la tabla 5.6 para la esfera de 2879 μm y en las tablas del anexo I, al final del trabajo para las esferas restantes. En dichas tablas también se observa la desviación estándar (σ) para cada valor S promedio y la diferencia relativa entre los resultados de ambos programas calculada como: $|S^{GATE} - S^{OL}|/S^{OL}$.

En la figura 5.9 se observa el gráfico de los valores S en función de la actividad inicial, A_0 , obtenido con GATE y con OLINDA/EXM para la esfera de 2879 μm

Tabla 5.8: Valores S promedio del ^{223}Ra para el fantoma de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio en función de la actividad inicial A_0 , obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. La letra σ representa la desviación estándar.

Radio (μm)	A_0 (Bq)	S^{GATE} (Gy/Bq s)	Desviación estándar (σ)	S^{OL} (Gy/Bq s)	Desviación estándar (σ)	Diferencia relativa
2879	1×10^1	$9,225 \times 10^{-9}$	$3,335 \times 10^{-11}$	$9,344 \times 10^{-9}$	$1,141 \times 10^{-11}$	1,27%
	1×10^2	$9,242 \times 10^{-9}$	$3,824 \times 10^{-12}$	$9,362 \times 10^{-9}$	$1,690 \times 10^{-11}$	1,28%
	1×10^3	$9,250 \times 10^{-9}$	$2,203 \times 10^{-12}$	$9,350 \times 10^{-9}$	$2,749 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^4	$9,249 \times 10^{-9}$	$1,470 \times 10^{-12}$	$9,350 \times 10^{-9}$	$2,083 \times 10^{-12}$	1,09%
	1×10^5	$9,248 \times 10^{-9}$	$3,218 \times 10^{-13}$	$9,349 \times 10^{-9}$	$3,317 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^6	$9,249 \times 10^{-9}$	$6,157 \times 10^{-14}$	$9,349 \times 10^{-9}$	$2,985 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^7	$9,249 \times 10^{-9}$	$4,298 \times 10^{-14}$	$9,349 \times 10^{-9}$	$2,080 \times 10^{-12}$	1,08%

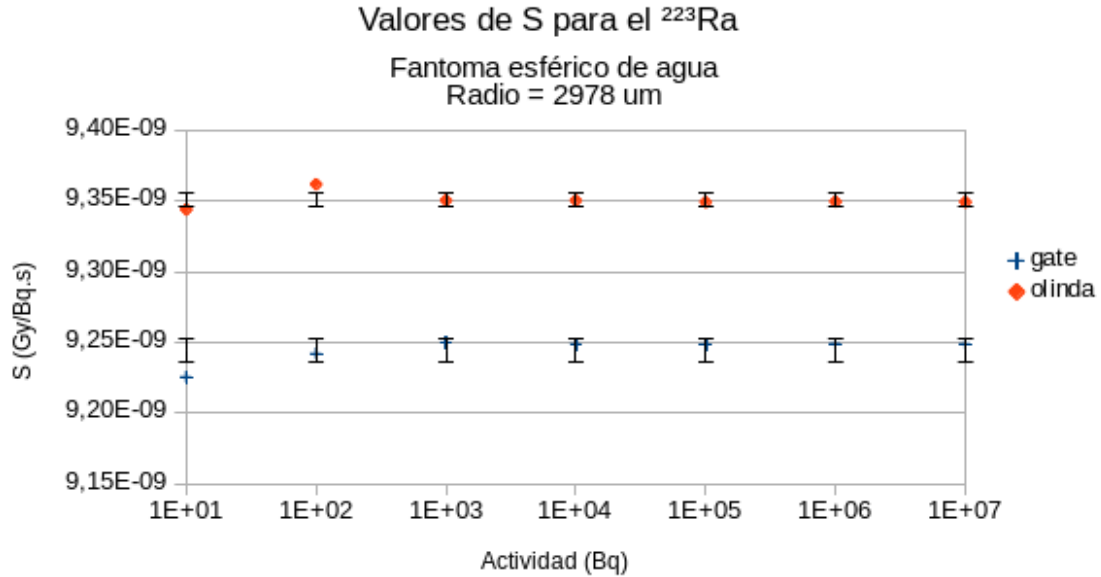


Figura 5.9: Valores de S del ^{223}Ra para el fantoma de $2879\text{ }\mu\text{m}$ de radio en función de la actividad inicial A_0 , reportados en la tabla 5.8 y obtenidos mediante los programas GATE y OLINDA/EXM.

de radio. En la gráfica se aprecia que al aumentar la actividad inicial, los valores S convergen a un valor constante en ambos programas.

La comparación de los valores S del ^{223}Ra obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM [4] para los tres fantomas restantes de $1336\text{ }\mu\text{m}$, $4924\text{ }\mu\text{m}$ y $6203\text{ }\mu\text{m}$ de radio se muestran en las tablas 7.5, 7.6 y 7.8 del anexo I. En las cuatro tablas se observa la convergencia de los valores S obtenidos, a un valor constante al aumentar

la actividad inicial. También se aprecia que al aumentar la actividad inicial, la desviación estándar para los valores S obtenidos con GATE disminuye, mientras que para los valores S calculados con OLINDA/EXM se mantienen aproximadamente constantes. La diferencia relativa entre los valores S de ambos programas fue en general menor a 1,3%.

Finalmente, a modo de resumen se observan en la tabla 5.9 los valores S del ^{223}Ra para las cuatro esferas simuladas, obtenidos con ambos programas para la actividad inicial de 10 MBq. En esta tabla, los valores S de GATE se expresan como la media aritmética de las cinco corridas realizadas por simulación y los valores S de OLINDA/EXM como el promedio de cinco mediciones correspondientes al número N , y con la letra σ la desviación estándar. En la sexta columna se muestra la diferencia relativa entre ambos valores. Los valores S del ^{223}Ra se encuentran graficados en la figura 5.10 en función del radio de las esferas. Se observa en la tabla 5.9 y también se aprecia en el figura 5.10 que, los valores S disminuyen al aumentar el radio de las esferas. Estos resultados están indicando que la magnitud S calculada tanto con GATE como con OLINDA/EXM - que es una constante para un volumen fijo de esfera por lo que se vio en la sección 4.3.1 - disminuye con el cubo del radio de las esferas y tiende a cero. Esta disminución se comprende si se observa que en las tablas de 7.1 a 7.4 para una misma actividad inicial la energía depositada por unidad de masa (E_{voxel}) disminuye al aumentar la masa del fantoma. Es decir, que para un mismo número aproximado de eventos primarios la dosis absorbida por desintegración, que esta definida como la energía depositada por desintegración por unidad de masa, disminuye al aumentar la masa de la esfera, lo cual se traduce en una disminución de los valores S al aumetar la masa de las mismas.

Tabla 5.9: Valores de S promedio del ^{223}Ra para los cuatro fantasmas esféricos de agua obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM para una actividad inicial A_0 de 10 MBq. La letra σ representa la desviación estándar.

Radio (μm)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	Diferencia relativa
1336	$9,251 \times 10^{-8}$	$1,159 \times 10^{-12}$	$9,352 \times 10^{-8}$	$2,349 \times 10^{-11}$	1,08%
2879	$9,249 \times 10^{-9}$	$4,298 \times 10^{-14}$	$9,350 \times 10^{-9}$	$2,080 \times 10^{-12}$	1,08%
4924	$1,849 \times 10^{-9}$	$4,902 \times 10^{-15}$	$1,869 \times 10^{-9}$	$5,405 \times 10^{-13}$	1,13%
6203	$9,249 \times 10^{-10}$	$4,740 \times 10^{-15}$	$9,360 \times 10^{-10}$	$1,550 \times 10^{-13}$	1,18%

La segunda prueba de simulación con GATE, para evaluar los valores S del ^{223}Ra , consistió en fijar una misma concentración de actividad inicial de ^{223}Ra por cm^3 , $[A_0]$, en cada una de las esferas de agua simuladas. Manteniendo la concentración $[A_0]$ constante, se aumentó progresivamente el radio de la esfera junto con la actividad inicial A_0 . Este procedimiento fue detallado en la sección 4.4.3. En total se simularon diez esferas de agua con los siguientes volúmenes que se muestran en la tabla 5.10.

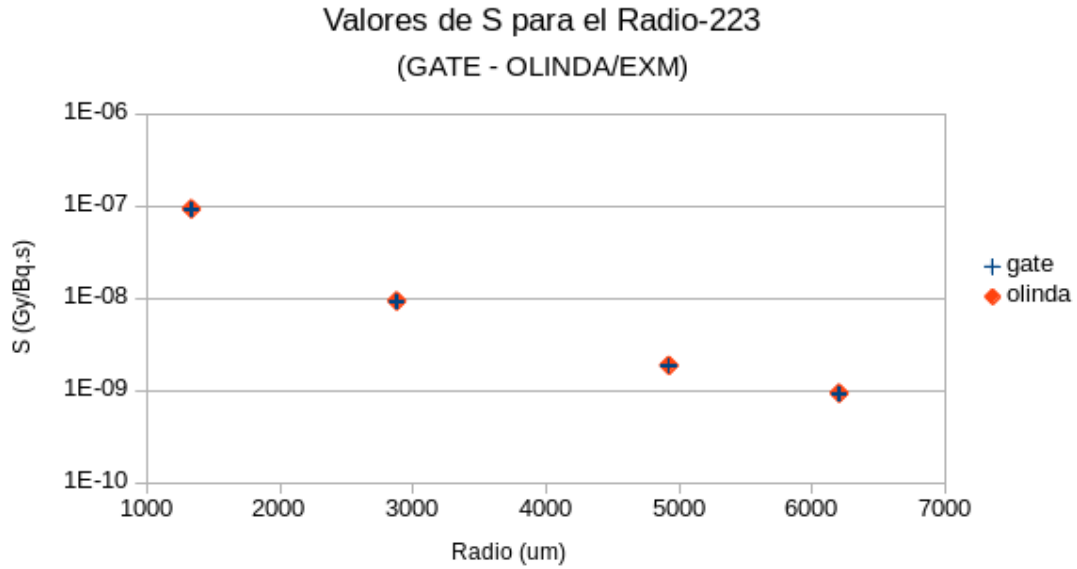


Figura 5.10: Valores de S del ^{223}Ra para las esferas de agua de radio 1336 μm , 2879 μm , 4924 μm y 6203 μm obtenidos con GATE y con OLINDA/EXM. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.

Tabla 5.10: Esferas simuladas con la plataforma GATE y el volumen relativo a cada una en cm^3 .

Esfera N°.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Volumen (cm^3)	0,01	0,1	0,5	1,0	2,0	6,0	10,0	20,0	40,0	100,0

Estos volúmenes equivalen numéricamente en gramos (g) a la masa de cada esfera de agua. Las simulaciones generaron archivos de la energía depositada y fueron cuantificados con el software FIJI de Imagej [82]. Al igual que para la primera prueba, se calculó la dosis absorbida con la ecuación (4.35). Finalmente, la dosis absorbida junto con la actividad inicial A_0 y el número de desintegraciones por unidad de actividad, N , permitieron calcular el valor S para cada esfera mediante la ecuación (4.36). En las tablas 5.11 y 5.12 se muestran los resultados obtenidos para una concentración de actividad inicial $[A_0]$ de 11050 Bq/cm^3 y para los 10 fantasmas esféricos de agua simulados. En la misma tabla también se muestran los valores S obtenidos con el software OLINDA/EXM para la misma concentración de actividad inicial $[A_0]$ y los mismos tamaños de fantasmas [4]. La incerteza estadística relativa ϵ (I.E.) se calculó para la energía depositada a nivel vóxel simulada con GATE, con la expresión (4.38) presentada en el Cap. 4.

Tabla 5.11: Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=11050\text{ Bq/cm}^3$.

Radio (cm)	Volumen (cm ³)	Corrida GATE	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{total} (MeV)	ϵ (I.E.)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	S^{OL} (Gy/Bq.s)
0,1336	0,01	1	111	117	1,054	0,541	2,80%	$9,260 \times 10^{-8}$	$9,354 \times 10^{-8}$
		2	111	103	0,928	0,477	3,39%	$9,265 \times 10^{-8}$	$9,354 \times 10^{-8}$
		3	111	127	1,144	0,587	2,47%	$9,259 \times 10^{-8}$	$9,352 \times 10^{-8}$
		4	111	126	1,135	0,583	2,51%	$9,259 \times 10^{-8}$	$9,338 \times 10^{-8}$
		5	111	96	0,865	0,445	3,77%	$9,283 \times 10^{-8}$	$9,354 \times 10^{-8}$
0,2879	0,10	1	1105	1133	1,025	0,523	0,29%	$9,247 \times 10^{-9}$	$9,353 \times 10^{-9}$
		2	1105	1098	0,994	0,507	0,31%	$9,245 \times 10^{-9}$	$9,349 \times 10^{-9}$
		3	1105	1095	0,991	0,506	0,31%	$9,248 \times 10^{-9}$	$9,355 \times 10^{-9}$
		4	1105	1179	1,067	0,545	0,28%	$9,256 \times 10^{-9}$	$9,354 \times 10^{-9}$
		5	1105	1028	0,930	0,475	0,33%	$9,248 \times 10^{-9}$	$9,352 \times 10^{-9}$
0,4924	0,50	1	5525	5537	1,002	0,511	0,06%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,866 \times 10^{-9}$
		2	5525	5642	1,021	0,521	0,06%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,870 \times 10^{-9}$
		3	5525	5424	0,982	0,501	0,06%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,874 \times 10^{-9}$
		4	5525	5566	1,007	0,514	0,06%	$1,850 \times 10^{-9}$	$1,866 \times 10^{-9}$
		5	5525	5488	0,993	0,507	0,06%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,873 \times 10^{-9}$
0,6203	1,00	1	11050	10957	0,992	0,506	0,03%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,359 \times 10^{-10}$
		2	11050	11017	0,997	0,509	0,03%	$9,250 \times 10^{-10}$	$9,358 \times 10^{-10}$
		3	11050	11117	1,006	0,513	0,03%	$9,248 \times 10^{-10}$	$9,363 \times 10^{-10}$
		4	11050	11048	1,000	0,510	0,03%	$9,248 \times 10^{-10}$	$9,362 \times 10^{-10}$
		5	11050	11154	1,009	0,520	0,03%	$9,250 \times 10^{-10}$	$9,362 \times 10^{-10}$
0,7816	2,00	1	22100	21965	0,994	0,507	0,02%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,679 \times 10^{-10}$
		2	22100	22034	0,997	0,509	0,02%	$4,624 \times 10^{-10}$	$4,684 \times 10^{-10}$
		3	22100	21944	0,993	0,507	0,02%	$4,624 \times 10^{-10}$	$4,683 \times 10^{-10}$
		4	22100	22122	1,001	0,511	0,02%	$4,624 \times 10^{-10}$	$4,675 \times 10^{-10}$
		5	22100	22082	0,999	0,520	0,02%	$4,624 \times 10^{-10}$	$4,684 \times 10^{-10}$

Tabla 5.12: Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$.

Radio (cm)	Volumen (cm^3)	Corrida GATE	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{total} (MeV)	ϵ (I.E.)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	S^{OL} (Gy/Bq.s)
1,1272	6,00	1	66300	66204	0,999	0,510	0,01%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,562 \times 10^{-10}$
		2	66300	66578	1,004	0,512	0,01%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,563 \times 10^{-10}$
		3	66300	66402	1,002	0,511	0,01%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,558 \times 10^{-10}$
		4	66300	66249	0,999	0,510	0,01%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,561 \times 10^{-10}$
		5	66300	66402	1,002	0,511	0,01%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,558 \times 10^{-10}$
1,3365	10,00	1	110500	109743	0,993	0,507	0,003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,374 \times 10^{-11}$
		2	110500	109927	0,995	0,508	0,003%	$9,248 \times 10^{-11}$	$9,369 \times 10^{-11}$
		3	110500	110879	1,003	0,512	0,003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,368 \times 10^{-11}$
		4	110500	110329	0,998	0,509	0,003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,375 \times 10^{-11}$
		5	110500	110553	1,000	0,510	0,003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,366 \times 10^{-11}$
1,6839	20,00	1	221000	221436	1,002	0,511	0,002%	$4,623 \times 10^{-11}$	$4,681 \times 10^{-11}$
		2	221000	219365	0,993	0,506	0,002%	$4,623 \times 10^{-11}$	$4,685 \times 10^{-11}$
		3	221000	221254	1,001	0,511	0,002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,685 \times 10^{-11}$
		4	221000	220474	0,998	0,509	0,002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,681 \times 10^{-11}$
		5	221000	220499	0,998	0,509	0,002%	$4,623 \times 10^{-11}$	$4,681 \times 10^{-11}$
2,1216	40,00	1	442000	442331	1,001	0,511	0,001%	$2,239 \times 10^{-11}$	$2,338 \times 10^{-11}$
		2	442000	442086	1,000	0,510	0,001%	$2,235 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		3	442000	440671	0,997	0,509	0,001%	$2,239 \times 10^{-11}$	$2,337 \times 10^{-11}$
		4	442000	442678	1,002	0,511	0,001%	$2,235 \times 10^{-11}$	$2,336 \times 10^{-11}$
		5	442000	442132	1,000	0,510	0,001%	$2,237 \times 10^{-11}$	$2,299 \times 10^{-11}$
2,8794	100,00	1	1105000	1104706	1,000	0,510	0,0003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,382 \times 10^{-12}$
		2	1105000	1104704	1,000	0,510	0,0003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,383 \times 10^{-12}$
		3	1105000	1103755	0,999	0,510	0,0003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,381 \times 10^{-12}$
		4	1105000	1103094	0,998	0,509	0,0003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,376 \times 10^{-12}$
		5	1105000	1103721	0,999	0,510	0,0003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,381 \times 10^{-12}$

En la tabla 5.13 se aprecian los valores de S promedio del ^{223}Ra obtenido con los programas GATE y OLINDA/EXM [4] para la concentración de actividad inicial de 11050 Bq/cm^3 . Estos valores se calcularon como la media aritmética de cinco corridas, realizadas para cada simulación, las cuales se pueden observar en las tablas 5.11 y 5.12.

Tabla 5.13: Valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra para 10 fantasmas esféricos de agua y una concentración de actividad inicial, $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM.

Radio (μm)	Masa (g)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	Diferencia relativa
1336	0,01	$9,265 \times 10^{-8}$	$1,019 \times 10^{-10}$	$9,351 \times 10^{-8}$	$7,020 \times 10^{-11}$	0,91%
2879	0,1	$9,249 \times 10^{-9}$	$4,155 \times 10^{-12}$	$9,352 \times 10^{-9}$	$2,094 \times 10^{-12}$	1,11%
4924	0,5	$1,849 \times 10^{-9}$	$2,668 \times 10^{-13}$	$1,870 \times 10^{-9}$	$3,739 \times 10^{-12}$	1,12%
6203	1,0	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,082 \times 10^{-14}$	$9,361 \times 10^{-10}$	$2,242 \times 10^{-13}$	1,19%
7816	2,0	$4,624 \times 10^{-10}$	$4,595 \times 10^{-14}$	$4,681 \times 10^{-10}$	$3,837 \times 10^{-13}$	1,23%
11272	6,0	$1,541 \times 10^{-10}$	$6,288 \times 10^{-15}$	$1,560 \times 10^{-10}$	$2,693 \times 10^{-13}$	1,22%
13365	10,0	$9,247 \times 10^{-11}$	$4,588 \times 10^{-15}$	$9,370 \times 10^{-11}$	$4,024 \times 10^{-14}$	1,31%
16839	20,0	$4,623 \times 10^{-11}$	$2,132 \times 10^{-15}$	$4,682 \times 10^{-11}$	$2,089 \times 10^{-14}$	1,26%
21216	40,0	$2,312 \times 10^{-11}$	$5,314 \times 10^{-16}$	$2,330 \times 10^{-11}$	$1,726 \times 10^{-14}$	0,79%
28794	100,0	$9,248 \times 10^{-12}$	$1,626 \times 10^{-16}$	$9,381 \times 10^{-12}$	$2,593 \times 10^{-15}$	1,42%

En la figura 5.11 se muestran los valores de S promedio obtenido con los programas GATE y OLINDA/EXM, en función de la masa de las esferas (tabla 5.13). Los valores S de OLINDA/EXM se expresan como la media aritmética de cinco mediciones correspondientes al número N . Se prefirió graficar los valores de S en función de la masa y no en función del volumen de los fantasmas, debido a que el programa OLINDA/EXM utiliza la masa como parámetro para el cálculo de la dosis absorbida en (mGy/MBq). Tratándose de fantasmas de agua, cuya densidad es de $1 \text{ (g/cm}^3\text{)}$, la masa (g) de cada fantoma resultó numéricamente igual a su volumen en (cm^3).

Finalmente, se observa en la tabla 5.13 que los valores de S del ^{223}Ra obtenidos con ambos programas disminuyen al aumentar el radio de las esferas. También se observa que la diferencia relativa entre ambos valores es menor al 1,5%, lo cual sugiere que los valores S calculados a partir de las simulaciones con GATE son una buena aproximación de los valores obtenidos con el software OLINDA/EXM. En la figura 5.11 se aprecia esta disminución en el valor de S al aumentar la masa de las esferas, debido a que la energía depositada por unidad de masa es aproximadamente constante para todas las esferas pero el número de eventos aumenta al aumentar la masa de las mismas. Por consiguiente, el valor de S que se define como la dosis media absorbida por desintegración disminuye.

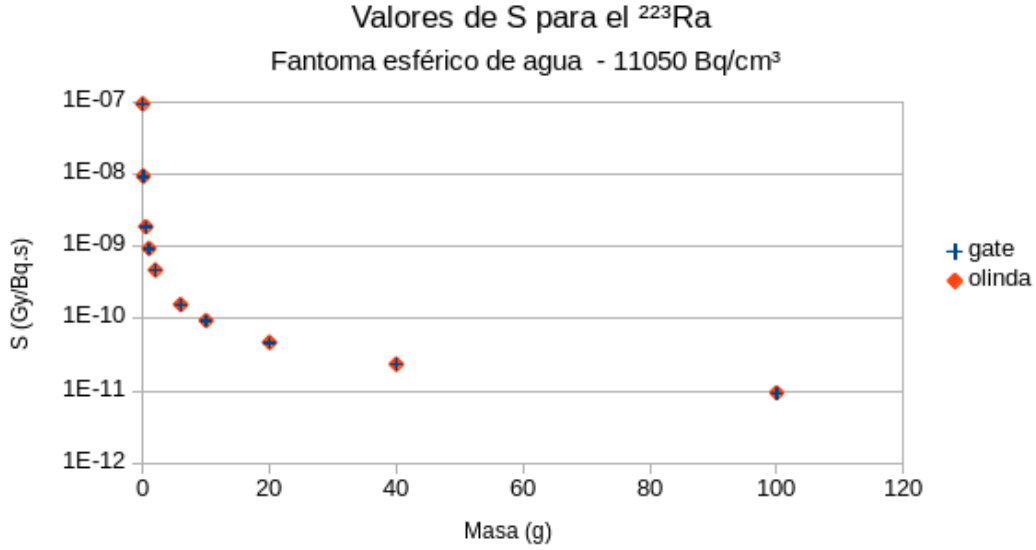


Figura 5.11: Valores de S promedios del ^{223}Ra obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM en función de la masa de las esferas de agua. Concentración de actividad inicial: $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.

La tercera prueba, para determinar los valores S del ^{223}Ra con el simulador GATE, consistió en repetir la segunda prueba pero para dos concentraciones de actividad inicial de ^{223}Ra mayores, una de 110500 Bq/cm³ y la otra de 1105000 Bq/cm³. Se consideraron los mismos volúmenes de las diez esferas simuladas en la segunda prueba. El procedimiento para el cálculo de los valores S fue el mismo que para la primera y segunda prueba. Los resultados obtenidos mediante GATE para la concentración $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$ se muestran en las tablas 5.14 y 5.15. Mientras que los resultados para la concentración $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$ se muestran en las tablas 5.16 y 5.17. Al igual que para la primera prueba, la incerteza estadística ϵ (I.E.) se calculó para la energía depositada a nivel vóxel con la expresión (4.38) presentada en el Cap. 4.

A partir de estas tablas se calcularon los valores de S promedio del ^{223}Ra para cada fantoma y para las concentraciones de actividad inicial de 110500 Bq/cm³ y de 1105000 Bq/cm³. Los resultados se muestran en las tablas 5.18 y 5.19. Se observa para ambas concentraciones que los valores S del ^{223}Ra disminuyen a medida que el volumen de las esferas aumenta, al igual que sucedió para la concentración de actividad de 11050 Bq/cm³ simulada en la segunda prueba. Numéricamente el valor S, para cada esfera y para las tres concentraciones de actividad simuladas, fue aproximadamente el mismo. Esto se observa, tanto para los resultados de GATE

Tabla 5.14: Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$.

Radio (cm)	Volumen (cm^3)	Corrida GATE	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{voazel} (MeV)	ϵ (I.E.)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	S^{OL} (Gy/Bq.s)
0,1336	0,01	1	1110	1143	1,030	5,238	0,09%	$9,256 \times 10^{-8}$	$9,352 \times 10^{-8}$
		2	1110	1070	0,964	4,942	0,10%	$9,250 \times 10^{-8}$	$9,347 \times 10^{-8}$
		3	1110	1133	1,021	5,233	0,09%	$9,250 \times 10^{-8}$	$9,346 \times 10^{-8}$
		4	1110	1107	0,997	5,113	0,10%	$9,250 \times 10^{-8}$	$9,345 \times 10^{-8}$
		5	1110	1082	0,975	4,996	0,10%	$9,248 \times 10^{-8}$	$9,346 \times 10^{-8}$
0,2879	0,10	1	11050	11034	0,999	5,096	0,010%	$9,250 \times 10^{-9}$	$9,354 \times 10^{-9}$
		2	11050	11024	0,998	5,090	0,010%	$9,246 \times 10^{-9}$	$9,352 \times 10^{-9}$
		3	11050	11250	1,018	5,197	0,009%	$9,251 \times 10^{-9}$	$9,351 \times 10^{-9}$
		4	11050	10949	0,991	5,057	0,010%	$9,250 \times 10^{-9}$	$9,345 \times 10^{-9}$
		5	11050	10968	0,993	5,064	0,010%	$9,247 \times 10^{-9}$	$9,349 \times 10^{-9}$
0,4924	0,50	1	55250	55380	1,002	5,113	0,002%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,866 \times 10^{-9}$
		2	55250	55493	1,004	5,123	0,002%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,872 \times 10^{-9}$
		3	55250	55141	0,998	5,090	0,002%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,874 \times 10^{-9}$
		4	55250	54894	0,994	5,068	0,002%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,872 \times 10^{-9}$
		5	55250	55369	1,002	5,111	0,002%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,866 \times 10^{-9}$
0,6203	1,00	1	110500	110028	0,996	5,081	0,001%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,360 \times 10^{-10}$
		2	110500	109654	0,992	5,064	0,001%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,362 \times 10^{-10}$
		3	110500	111082	1,005	5,130	0,001%	$9,250 \times 10^{-10}$	$9,361 \times 10^{-10}$
		4	110500	110062	0,996	5,083	0,001%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,357 \times 10^{-10}$
		5	110500	110349	0,999	5,096	0,001%	$9,248 \times 10^{-10}$	$9,363 \times 10^{-10}$
0,7816	2,00	1	221000	220800	0,999	5,098	0,0005%	$4,624 \times 10^{-10}$	$4,684 \times 10^{-10}$
		2	221000	221512	1,002	5,113	0,0005%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,679 \times 10^{-10}$
		3	221000	220458	0,998	5,089	0,0005%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,681 \times 10^{-10}$
		4	221000	221764	1,003	5,119	0,0005%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,684 \times 10^{-10}$
		5	221000	220786	0,999	5,097	0,0005%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,685 \times 10^{-10}$

Tabla 5.15: Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=110500\text{ Bq/cm}^3$.

Radio (cm)	Volumen (cm ³)	Corrida GATE	A ₀ (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E _{vozetl} (MeV)	ε (I.E.)	S ^{GATE} (Gy/Bq.s)	S ^{OL} (Gy/Bq.s)
1,1272	6,00	1	663000	662439	0,999	5,098	0,0002%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,561 \times 10^{-10}$
		2	663000	663170	1,000	5,104	0,0002%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,560 \times 10^{-10}$
		3	663000	663640	1,001	5,108	0,0002%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,558 \times 10^{-10}$
		4	663000	665220	1,003	5,120	0,0002%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,565 \times 10^{-10}$
		5	663000	663358	1,001	5,106	0,0002%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,559 \times 10^{-10}$
1,3365	10,00	1	1105000	1105310	1,000	5,104	0,0001%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,367 \times 10^{-11}$
		2	1105000	1106042	1,001	5,107	0,0001%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,371 \times 10^{-11}$
		3	1105000	1104865	1,000	5,102	0,0001%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,371 \times 10^{-11}$
		4	1105000	1105703	1,001	5,105	0,0001%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,374 \times 10^{-11}$
		5	1105000	1104370	0,999	5,099	0,0001%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,365 \times 10^{-11}$
1,6839	20,00	1	2210000	2209174	1,000	5,100	0,00005%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,682 \times 10^{-11}$
		2	2210000	2210779	1,000	5,104	0,00005%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,678 \times 10^{-11}$
		3	2210000	2208819	0,999	5,099	0,00005%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,683 \times 10^{-11}$
		4	2210000	2210888	1,000	5,104	0,00005%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,678 \times 10^{-11}$
		5	2210000	2208760	0,999	5,099	0,00005%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,683 \times 10^{-11}$
2,1216	40,00	1	4420000	4422282	1,001	5,105	0,00002%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,339 \times 10^{-11}$
		2	4420000	4420201	1,000	5,102	0,00002%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		3	4420000	4420110	1,000	5,102	0,00002%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		4	4420000	4419786	1,000	5,102	0,00002%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		5	4420000	4422612	1,001	5,105	0,00002%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,339 \times 10^{-11}$
2,8794	100,00	1	11050000	11054577	1,000	5,104	0,00001%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,376 \times 10^{-12}$
		2	11050000	11050101	1,000	5,102	0,00001%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,380 \times 10^{-12}$
		3	11050000	11048724	1,000	5,102	0,00001%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,381 \times 10^{-12}$
		4	11050000	11048408	1,000	5,102	0,00001%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,381 \times 10^{-12}$
		5	11050000	11046321	1,000	5,101	0,00001%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,383 \times 10^{-12}$

Tabla 5.16: Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=1105000\text{ Bq/cm}^3$.

Radio (cm)	Volumen (cm^3)	Corrida GATE	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{total} (MeV)	ϵ (I.E.)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	S^{OL} (Gy/Bq.s)
0,1336	0,01	1	11100	11216	1,010	51,806	0,003%	$9,251 \times 10^{-8}$	$9,352 \times 10^{-8}$
		2	11100	10922	0,984	50,457	0,003%	$9,252 \times 10^{-8}$	$9,350 \times 10^{-8}$
		3	11100	11058	0,996	51,078	0,003%	$9,251 \times 10^{-8}$	$9,345 \times 10^{-8}$
		4	11100	11049	0,995	51,023	0,003%	$9,249 \times 10^{-8}$	$9,353 \times 10^{-8}$
		5	11100	11096	1,000	51,268	0,003%	$9,253 \times 10^{-8}$	$9,353 \times 10^{-8}$
0,2879	0,10	1	110500	110198	0,997	50,887	0,0003%	$9,248 \times 10^{-9}$	$9,346 \times 10^{-9}$
		2	110500	110033	0,996	50,815	0,0003%	$9,249 \times 10^{-9}$	$9,350 \times 10^{-9}$
		3	110500	110192	0,997	50,885	0,0003%	$9,248 \times 10^{-9}$	$9,346 \times 10^{-9}$
		4	110500	110390	0,999	50,981	0,0003%	$9,249 \times 10^{-9}$	$9,349 \times 10^{-9}$
		5	110500	110554	1,000	51,055	0,0003%	$9,249 \times 10^{-9}$	$9,345 \times 10^{-9}$
0,4924	0,50	1	552500	551875	0,999	50,947	0,00006%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,872 \times 10^{-9}$
		2	552500	552772	1,000	51,031	0,00006%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,869 \times 10^{-9}$
		3	552500	552846	1,001	51,037	0,00006%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,869 \times 10^{-9}$
		4	552500	552454	1,000	50,998	0,00006%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,870 \times 10^{-9}$
		5	552500	551149	0,998	50,879	0,00006%	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,875 \times 10^{-9}$
0,6203	1,00	1	1105000	1104169	0,999	50,990	0,00003%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,357 \times 10^{-10}$
		2	1105000	1105900	1,001	51,072	0,00003%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,362 \times 10^{-10}$
		3	1105000	1104637	1,000	51,012	0,00003%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,363 \times 10^{-10}$
		4	1105000	1107170	1,002	51,127	0,00003%	$9,248 \times 10^{-10}$	$9,362 \times 10^{-10}$
		5	1105000	1105460	1,000	51,051	0,00003%	$9,249 \times 10^{-10}$	$9,356 \times 10^{-10}$
0,7816	2,00	1	2210000	2211062	1,000	51,042	0,00002%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,678 \times 10^{-10}$
		2	2210000	2208786	0,999	50,988	0,00002%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,683 \times 10^{-10}$
		3	2210000	2210409	1,000	51,026	0,00002%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,679 \times 10^{-10}$
		4	2210000	2206693	0,999	50,941	0,00002%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,677 \times 10^{-10}$
		5	2210000	2209398	1,000	51,003	0,00002%	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,681 \times 10^{-10}$

Tabla 5.17: Valores S del ^{223}Ra para 5 esferas de agua obtenidos con los programas GATE (S^{GATE}) y OLINDA/EXM (S^{OL}). Concentración de actividad inicial $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$.

Radio (cm)	Volumen (cm^3)	Corrida GATE	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	$E_{\nu o z e l}$ (MeV)	ϵ (I.E.)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	S^{OL} (Gy/Bq.s)
1,1272	6,00	1	6630000	6632404	1,000	51,046	0,00001%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,559 \times 10^{-10}$
		2	6630000	6631555	1,000	51,040	0,00001%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,560 \times 10^{-10}$
		3	6630000	6631370	1,000	51,037	0,00001%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,560 \times 10^{-10}$
		4	6630000	6629743	1,000	51,025	0,00001%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,560 \times 10^{-10}$
		5	6630000	6631572	1,000	51,039	0,00001%	$1,541 \times 10^{-10}$	$1,560 \times 10^{-10}$
1,3365	10,00	1	11050000	11050054	1,000	51,021	0,000003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,370 \times 10^{-11}$
		2	11050000	11051286	1,000	51,027	0,000003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,369 \times 10^{-11}$
		3	11050000	11046657	1,000	51,006	0,000003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,373 \times 10^{-11}$
		4	11050000	11051641	1,000	51,029	0,000003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,369 \times 10^{-11}$
		5	11050000	11052090	1,000	51,031	0,000003%	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,368 \times 10^{-11}$
1,6839	20,00	1	22100000	22099919	1,000	51,020	0,000002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,680 \times 10^{-11}$
		2	22100000	22099699	1,000	51,020	0,000002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,680 \times 10^{-11}$
		3	22100000	22096028	1,000	51,012	0,000002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,681 \times 10^{-11}$
		4	22100000	22096408	1,000	51,013	0,000002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,681 \times 10^{-11}$
		5	22100000	22101733	1,000	51,025	0,000002%	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,680 \times 10^{-11}$
2,1216	40,00	1	44200000	44207008	1,000	51,028	0,000001%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		2	44200000	44199383	1,000	51,019	0,000001%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		3	44200000	44201754	1,000	51,022	0,000001%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
		4	44200000	44213928	1,000	51,036	0,000001%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,339 \times 10^{-11}$
		5	44200000	44192647	1,000	51,012	0,000001%	$2,312 \times 10^{-11}$	$2,340 \times 10^{-11}$
2,8794	100,00	1	110500000	110512021	1,000	51,029	0,0000003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,379 \times 10^{-12}$
		2	110500000	110510927	1,000	51,029	0,0000003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,379 \times 10^{-12}$
		3	110500000	110506385	1,000	51,027	0,0000003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,379 \times 10^{-12}$
		4	110500000	110505188	1,000	51,026	0,0000003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,380 \times 10^{-12}$
		5	110500000	110505631	1,000	51,026	0,0000003%	$9,248 \times 10^{-12}$	$9,380 \times 10^{-12}$

como para los resultados obtenidos con OLINDA/EXM. En las tablas 5.18 y 5.19 también se observa que la diferencia relativa entre los valores S de GATE y de OLINDA/EXM nuevamente es menor a 1,5%, lo cual sugiere una buena aproximación de los valores calculados con GATE a los valores obtenidos con el software OLINDA/EXM. En las figuras 5.12 y 5.13 se observan los valores de S de las tablas 5.18 y 5.19 respectivamente, en función de la masa de los fantasmas, obtenidos con ambos programas.

Tabla 5.18: Valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra para los 10 fantasmas esféricos de agua y una concentración de actividad inicial, $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM.

Radio (μm)	Masa (g)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	Diferencia Relativa
1336	0,01	$9,251 \times 10^{-8}$	$3,051 \times 10^{-11}$	$9,347 \times 10^{-8}$	$2,716 \times 10^{-11}$	1,04%
2879	0,1	$9,249 \times 10^{-9}$	$2,293 \times 10^{-12}$	$9,350 \times 10^{-9}$	$3,093 \times 10^{-12}$	1,10%
4924	0,5	$1,849 \times 10^{-9}$	$8,364 \times 10^{-14}$	$1,870 \times 10^{-9}$	$3,752 \times 10^{-12}$	1,12%
6203	1,0	$9,249 \times 10^{-10}$	$7,504 \times 10^{-14}$	$9,360 \times 10^{-10}$	$2,155 \times 10^{-13}$	1,19%
7816	2,0	$4,623 \times 10^{-10}$	$1,969 \times 10^{-14}$	$4,683 \times 10^{-10}$	$2,290 \times 10^{-13}$	1,27%
11272	6,0	$1,541 \times 10^{-10}$	$3,726 \times 10^{-15}$	$1,561 \times 10^{-10}$	$2,516 \times 10^{-13}$	1,23%
13365	10,0	$9,247 \times 10^{-11}$	$9,633 \times 10^{-16}$	$9,370 \times 10^{-11}$	$3,442 \times 10^{-14}$	1,31%
16839	20,0	$4,624 \times 10^{-11}$	$4,061 \times 10^{-16}$	$4,681 \times 10^{-11}$	$2,249 \times 10^{-14}$	1,22%
21216	40,0	$2,312 \times 10^{-11}$	$1,777 \times 10^{-16}$	$2,339 \times 10^{-11}$	$7,072 \times 10^{-15}$	1,18%
28794	100,0	$9,248 \times 10^{-12}$	$5,111 \times 10^{-17}$	$9,380 \times 10^{-12}$	$2,615 \times 10^{-15}$	1,41%

Tabla 5.19: Valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra para los 10 fantasmas esféricos de agua y una concentración de actividad inicial, $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM.

Radio (μm)	Masa (g)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	Diferencia relativa
1336	0,01	$9,251 \times 10^{-8}$	$1,877 \times 10^{-11}$	$9,351 \times 10^{-8}$	$3,309 \times 10^{-11}$	1,07%
2879	0,1	$9,249 \times 10^{-9}$	$4,151 \times 10^{-13}$	$9,347 \times 10^{-9}$	$2,060 \times 10^{-12}$	1,06%
4924	0,5	$1,849 \times 10^{-9}$	$4,822 \times 10^{-14}$	$1,871 \times 10^{-9}$	$2,408 \times 10^{-12}$	1,20%
6203	1,0	$9,249 \times 10^{-10}$	$2,096 \times 10^{-14}$	$9,360 \times 10^{-10}$	$3,227 \times 10^{-13}$	1,19%
7816	2,0	$4,623 \times 10^{-10}$	$4,592 \times 10^{-15}$	$4,680 \times 10^{-10}$	$2,347 \times 10^{-13}$	1,20%
11272	6,0	$1,541 \times 10^{-10}$	$9,908 \times 10^{-16}$	$1,560 \times 10^{-10}$	$2,288 \times 10^{-14}$	1,17%
13365	10,0	$9,247 \times 10^{-11}$	$3,002 \times 10^{-16}$	$9,370 \times 10^{-11}$	$1,863 \times 10^{-14}$	1,31%
16839	20,0	$4,624 \times 10^{-11}$	$1,315 \times 10^{-16}$	$4,680 \times 10^{-11}$	$5,194 \times 10^{-15}$	1,21%
21216	40,0	$2,312 \times 10^{-11}$	$6,377 \times 10^{-17}$	$2,340 \times 10^{-11}$	$4,245 \times 10^{-15}$	1,20%
28794	100,0	$9,248 \times 10^{-12}$	$1,213 \times 10^{-17}$	$9,379 \times 10^{-12}$	$2,713 \times 10^{-16}$	1,40%

Por último, en estas tablas también se observa la desviación estándar de cada valor S promedio y la diferencia relativa entre los valores S de ambos programas.

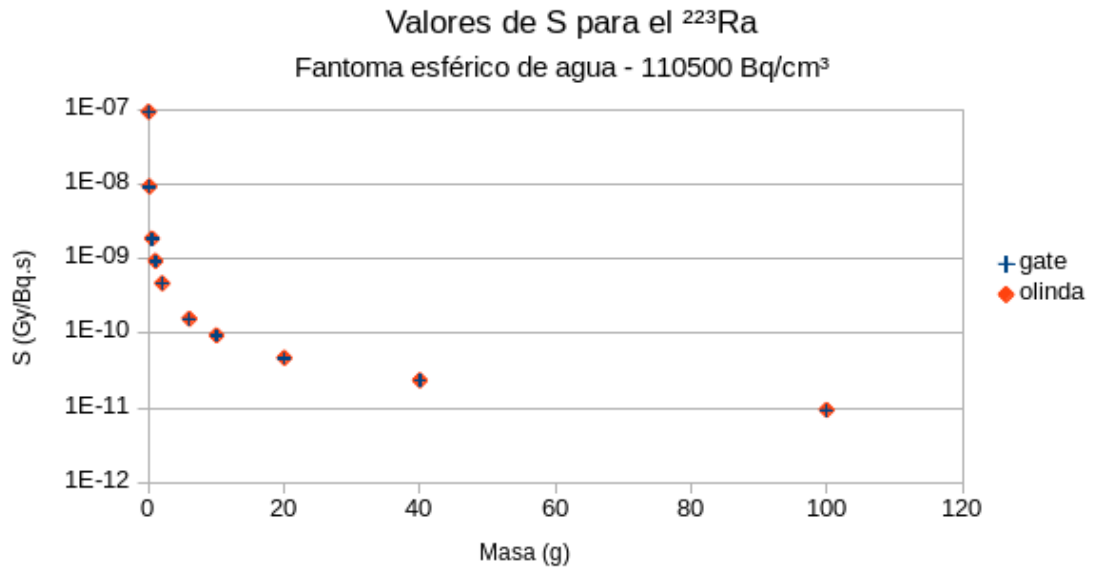


Figura 5.12: Valores de S promedios del ^{223}Ra obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM en función de la masa de las esferas de agua. Concentración de actividad inicial: $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.

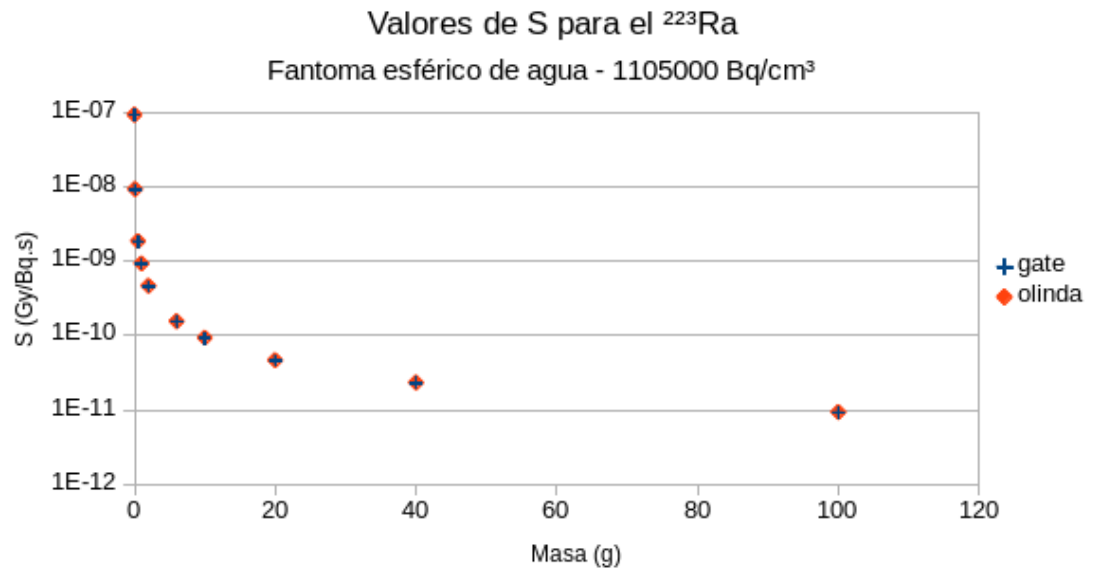


Figura 5.13: Valores de S promedios del ^{223}Ra obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM en función de la masa de las esferas de agua. Concentración de actividad inicial: $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.

Finalmente, en la figura 5.14 se observan los valores de S promedio para las 10 esferas de agua y para las tres concentraciones de actividad inicial simuladas con GATE. Se observa en esta figura que los valores S para cada esfera no varían significativamente al aumentar la densidad de partículas por cm^3 . Es decir, que al aumentar la concentración de actividad inicial el valor de S para la esfera se mantiene constante debido a que la energía depositada por vóxel y el número de desintegraciones aumentan en igual medida.

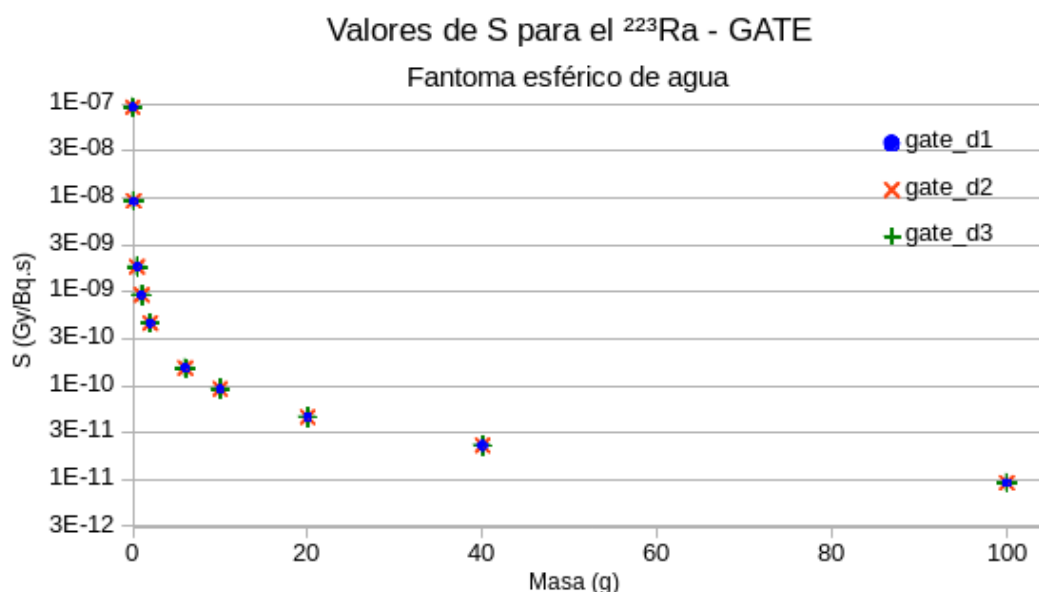


Figura 5.14: Valores de S obtenidos con GATE en función de la masa del fantoma. Concentración de actividad inicial: $\text{gate_d}_1 = 11050 \text{ Bq/cm}^3$, $\text{gate_d}_2 = 110500 \text{ Bq/cm}^3$ y $\text{gate_d}_3 = 1105000 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las ordenadas en escala logarítmica.

Por consiguiente, la dosis media absorbida aumenta al aumentar el número de eventos acumulados por cm^3 , pero el valor S permanece constante, para un volumen fijo de esfera. Se observa, en cambio, una disminución del valor S al aumentar el radio de las esferas. De la misma manera que para la primera prueba, esta disminución se debe a que para una misma concentración de actividad inicial la energía depositada a nivel vóxel disminuye al aumentar el radio de las esferas.

5.4.2 Validez del valor S de ^{223}Ra con GATE

Se propuso verificar el carácter constate por definición de los valores de S , obtenidos mediante el programa GATE, multiplicando cada valor S obtenido para un

fantoma por su masa, (S.m). Para ello, se consideraron todos los valores S obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM en las simulaciones de la segunda y la tercera prueba. Es decir para una concentración de actividad inicial de ^{223}Ra de 11050 Bq/cm³, 110500 Bq/cm³ y 1105000 Bq/cm³.

Si se toma la ecuación (4.34) del Cap. 4, para el cálculo del factor de dosis (DF) o valor S, y se reescribe como el producto de ($DF.m$) o (S.m) se obtiene la siguiente expresión:

$$DF.m = S . m = k \sum_i n_i E_i \phi_i = \sum_i \Delta_i \phi_i = \Delta \sum_i \phi_i \quad (5.3)$$

en la misma se observa la expresión de la constante de dosis o parámetro Δ del ^{223}Ra , visto en la ecuación (4.5) del Cap. 4. Este parámetro es una constante para cada radionucleido y tipo de emisión i (ver tabla 4.3). Si se asume que el valor de $\sum \phi_i$ en la ecuación (5.3) es igual a 1, como en nuestro caso por el motivo explicado en la sección (4.3.1), se obtiene que el producto (S.m) $\cong \Delta$. Por consiguiente, se espera que este producto sea un valor constante y tienda al valor del parámetro Δ del ^{223}Ra .

En la tabla 5.20 se muestran los resultados del producto (S.m) correspondientes a la concentración de actividad inicial de 11050 Bq/cm³ y en la figura 5.15 se aprecian los valores del producto (S.m) en función de la masa m de los fantasmas simulados. Se observa en la tabla 5.20 y en la figura 5.15, que la relación (S.m) se aproxima a un valor constante para todas las esferas simuladas excepto para las dos últimas esferas, de 40 g y 100 g, en donde el producto (S.m) para ambas se aleja mayormente del valor medio.

Tabla 5.20: Producto (S.m), del valor S y la masa m del fantoma. Valores obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM para 10 fantasmas de agua simulados con una fuente de ^{223}Ra . Concentración de actividad inicial: $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$.

Masa (kg)	(S.m) ^{GATE} (Gy.kg/Bq.s)	(S.m) ^{OL} (Gy.kg/Bq.s)	Diferencia relativa
1×10^{-5}	$9,265 \times 10^{-13}$	$9,351 \times 10^{-13}$	0,91%
1×10^{-4}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,352 \times 10^{-13}$	1,11%
5×10^{-4}	$9,246 \times 10^{-13}$	$9,349 \times 10^{-13}$	1,11%
1×10^{-3}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,361 \times 10^{-13}$	1,20%
2×10^{-3}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,362 \times 10^{-13}$	1,23%
6×10^{-3}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,363 \times 10^{-13}$	1,22%
1×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,370 \times 10^{-13}$	1,31%
2×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,365 \times 10^{-13}$	1,26%
4×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,320 \times 10^{-13}$	0,79%
1×10^{-1}	$9,248 \times 10^{-13}$	$9,381 \times 10^{-13}$	1,42%

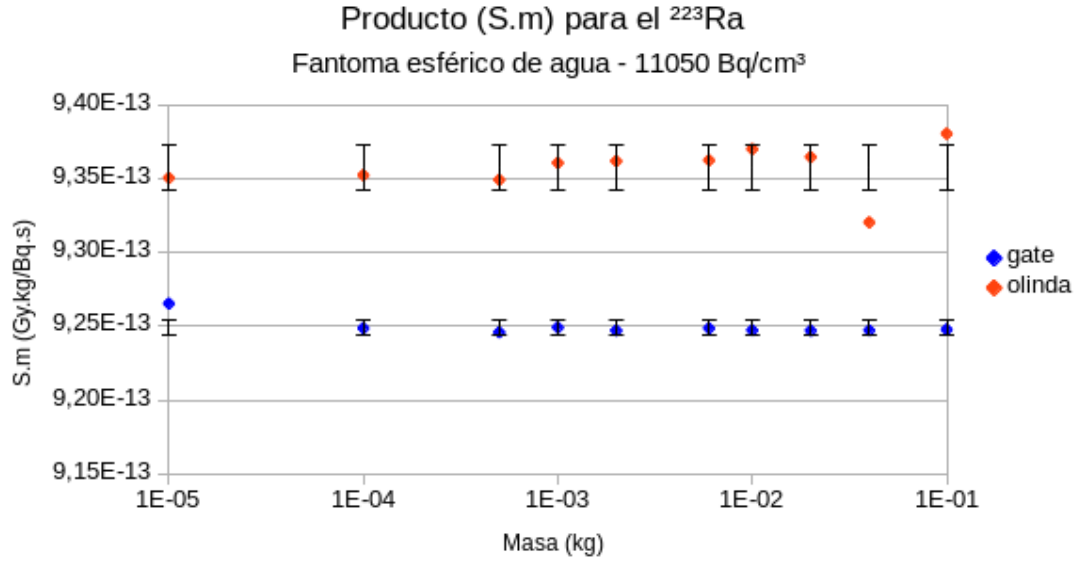


Figura 5.15: Producto (S.m) de los valores S por la masa m de los fantomas esféricos de agua, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. Concentración de actividad inicial de ^{223}Ra : $[A_0]=11050 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las abscisas en escala logarítmica.

Análogamente, en la tabla 5.21 se muestran los resultados obtenidos para el producto (S.m) para una concentración de actividad inicial de ^{223}Ra mayor, de 110500 Bq/cm^3 , distribuida uniformemente en el interior del fantoma de agua.

Tabla 5.21: Producto (S.m), del valor S y la masa m del fantoma. Valores obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM para 10 fantomas de agua simulados con una fuente de ^{223}Ra . Concentración de actividad inicial: $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$.

Masa (kg)	(S.m) ^{GATE} (Gy.kg/Bq.s)	(S.m) ^{OL} (Gy.kg/Bq.s)	Diferencia relativa
1×10^{-5}	$9,251 \times 10^{-13}$	$9,347 \times 10^{-13}$	1,03%
1×10^{-4}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,350 \times 10^{-13}$	1,08%
5×10^{-4}	$9,245 \times 10^{-13}$	$9,349 \times 10^{-13}$	1,12%
1×10^{-3}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,360 \times 10^{-13}$	1,19%
2×10^{-3}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,365 \times 10^{-13}$	1,27%
6×10^{-3}	$9,248 \times 10^{-13}$	$9,364 \times 10^{-13}$	1,23%
1×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,370 \times 10^{-13}$	1,31%
2×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,361 \times 10^{-13}$	1,22%
4×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,358 \times 10^{-13}$	1,18%
1×10^{-1}	$9,248 \times 10^{-13}$	$9,380 \times 10^{-13}$	1,41%

En la figura 5.16 se encuentran graficados el valor del producto (S.m) en función de la masa de los fantomas simulados. En este caso se observa que el valor de este producto tiende a un valor constante independientemente de la masa del fantoma.

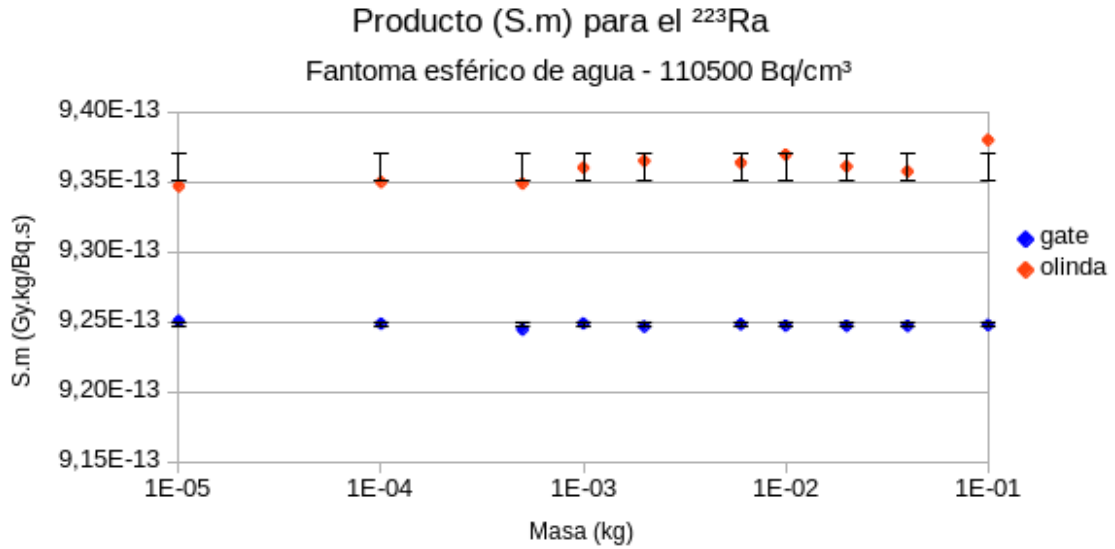


Figura 5.16: Producto (S.m) de los valores S por la masa m de los fantomas esféricos de agua, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. Concentración de actividad inicial de ^{223}Ra : $[A_0]=110500 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las abscisas en escala logarítmica.

Por último, en la tabla 5.22 se muestran los valores obtenidos del producto (S.m) para una concentración de actividad inicial de ^{223}Ra de 1105000 Bq/cm³.

Se observa que, al igual que en el caso anterior, el producto de (S.m) tiende a un valor constante, excepto para la última esfera de 100 g en donde el valor del producto se aleja de la media. En la figura 5.17 se aprecia el valor del producto (S.m) relativo a la masa de los fantomas simulados.

Luego de analizar los resultados de las tablas 5.20, 5.21 y 5.22 se observa que - por cuanto se dijo en el comienzo de la presente sección - el producto (S.m) tiende aproximadamente a un mismo valor constante para las tres concentraciones de actividad inicial simuladas, exceptuando los dos últimos valores para las esferas de 40 g y 100 g. Considerando todos los resultados obtenidos el producto de (S.m) con GATE tiende a un valor promedio de $9,25 \times 10^{-13} \text{ Gy.kg/Bq.s}$, mientras que con OLINDA/EXM el producto tiende a un valor promedio de $9,36 \times 10^{-13} \text{ Gy.kg/Bq.s}$. Las diferencias relativas entre los resultados obtenidos mediante las dos herramientas de cálculo GATE y OLINDA/EXM es menor a 1,2 %, independientemente de las

Tabla 5.22: Producto (S.m), del valor S y la masa m del fantoma. Valores obtenidos con GATE y con el software OLINDA/EXM para 10 fantomas de agua simulados con una fuente de ^{223}Ra . Concentración de actividad inicial: $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$.

Masa (kg)	(S.m) ^{GATE} (Gy.kg/Bq.s)	(S.m) ^{OL} (Gy.kg/Bq.s)	Diferencia relativa
1×10^{-5}	$9,251 \times 10^{-13}$	$9,351 \times 10^{-13}$	1,07%
1×10^{-4}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,347 \times 10^{-13}$	1,05%
5×10^{-4}	$9,244 \times 10^{-13}$	$9,355 \times 10^{-13}$	1,18%
1×10^{-3}	$9,249 \times 10^{-13}$	$9,360 \times 10^{-13}$	1,19%
2×10^{-3}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,359 \times 10^{-13}$	1,20%
6×10^{-3}	$9,248 \times 10^{-13}$	$9,358 \times 10^{-13}$	1,17%
1×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,370 \times 10^{-13}$	1,31%
2×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,361 \times 10^{-13}$	1,22%
4×10^{-2}	$9,247 \times 10^{-13}$	$9,359 \times 10^{-13}$	1,20%
1×10^{-1}	$9,248 \times 10^{-13}$	$9,379 \times 10^{-13}$	1,40%

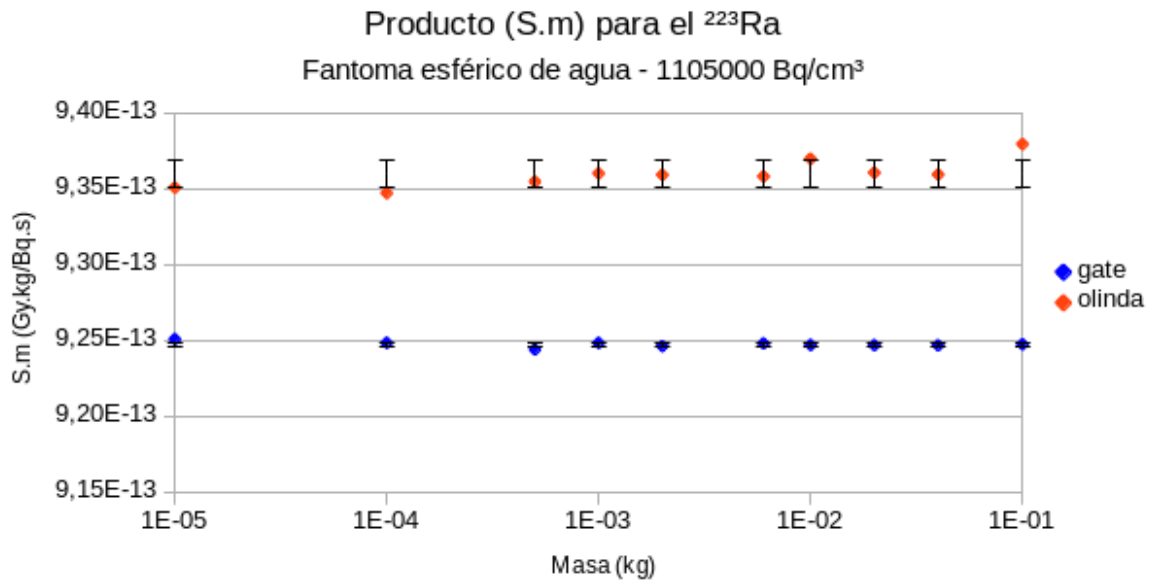


Figura 5.17: Producto (S.m) de los valores S por la masa m de los fantomas esféricos de agua, obtenidos con los programas GATE y OLINDA/EXM. Concentración de actividad inicial de ^{223}Ra : $[A_0]=1105000 \text{ Bq/cm}^3$. Eje de las abscisas en escala logarítmica.

concentraciones de actividad inicial de ^{223}Ra y del tamaño de las fuentes esféricas simuladas. En estas tablas, también se observa que el producto (S.m) se aproxima a la constante de dosis del ^{223}Ra (tabla 4.3) cuyo valor es $9,58 \times 10^{-13} \text{ Gy.kg/Bq.s}$.

La diferencia relativa entre este valor y los valores encontrados con GATE y con OLINDA/EXM es menor a 4% en todos los casos.

Finalmente, se propuso verificar si el valor de la energía depositada en un medio que tiende al infinito, tiende a una constante. No siendo posible con GATE simular una esfera de volumen infinito, se tomó el volumen de 100 cm^3 como volumen máximo de la misma, cuyo radio fue de $28794 \mu\text{m}$. Se consideró que este radio era lo suficientemente grande para observar, como primera aproximación, el comportamiento hipotizado sobre la energía depositada en un medio que tiende al infinito. Esto es debido a que las partículas alfa del ^{223}Ra poseen un rango máximo en agua (tejido) de aproximadamente $70 \mu\text{m}$, es decir, que el diámetro de la esfera es más de 800 veces el rango máximo de estas partículas.

En la figuras 5.18, 5.19 y 5.20 se observa la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de las masas de los fantomas esféricos de agua.

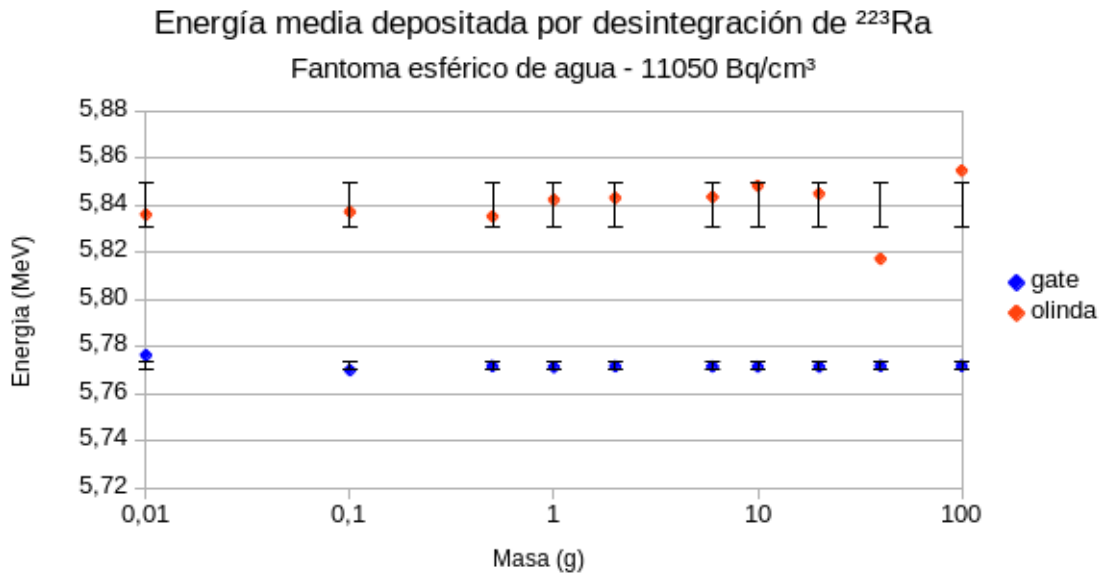


Figura 5.18: Simulación mediante el programa GATE de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de las masas de los fantomas esféricos de agua. Concentración de actividad: 11050 Bq/cm^3 .

La energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en todas las esferas simuladas con GATE, tiende a un valor constante de 5.77 MeV para las tres concentraciones de actividad simuladas. En el caso de OLINDA/EXM, la energía media depositada por desintegración resultó aproximadamente 5.84 MeV .

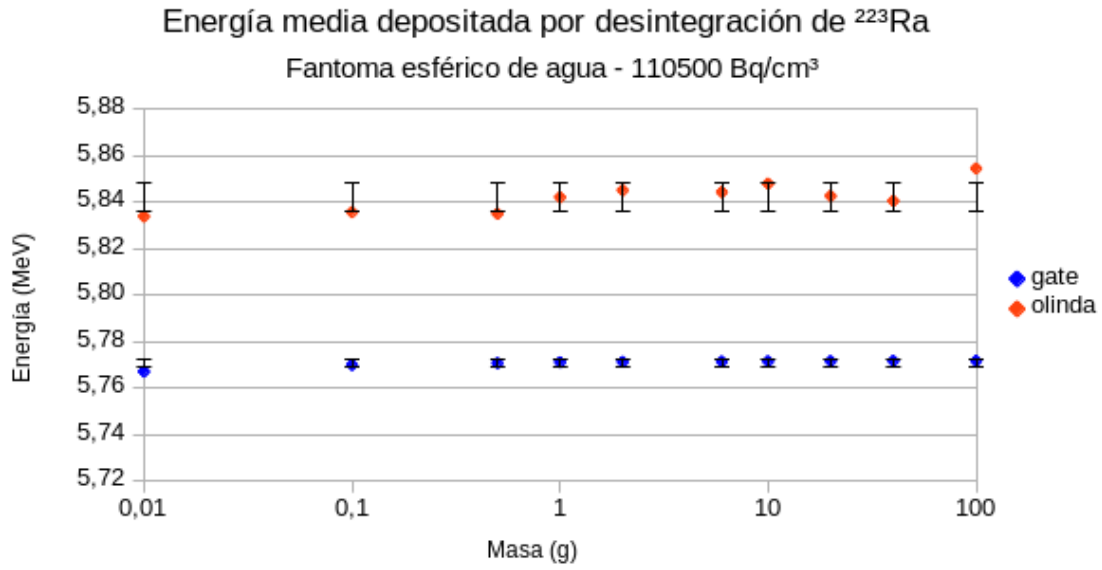


Figura 5.19: Simulación mediante el programa GATE de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de la masa del fantoma esférico de agua. Concentración de actividad: 110500 Bq/cm³.

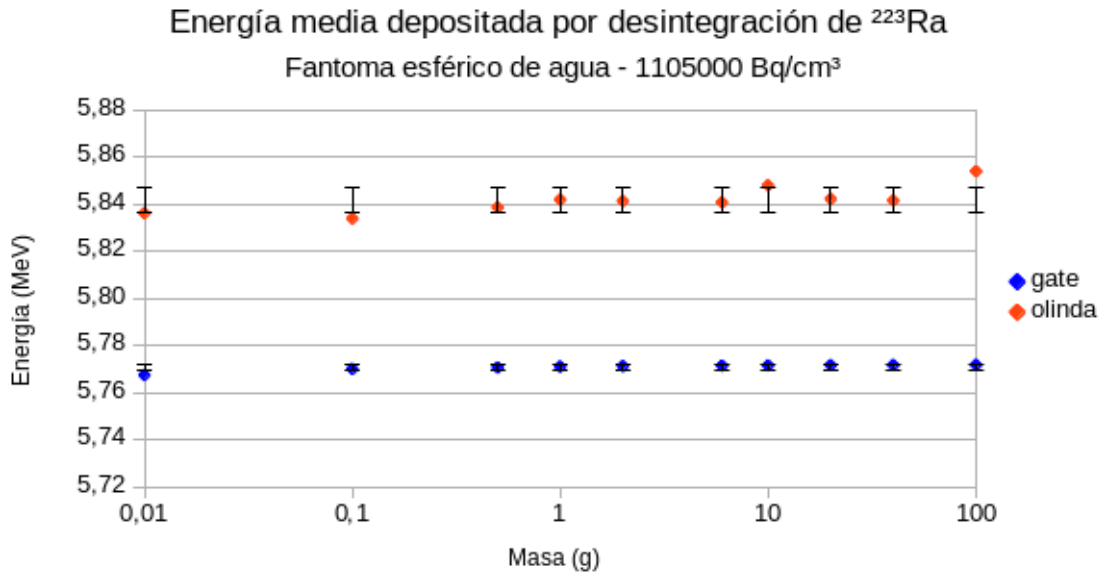


Figura 5.20: Simulación mediante el programa GATE de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en función de la masa del fantoma esférico de agua. Concentración de actividad: 1105000 Bq/cm³.

El ^{223}Ra al decaer emite principalmente partículas alfa cuyas energías van desde los 5,01 MeV a los 5,87 MeV, siendo las más probables las de 5,54 MeV (0,11); 5,61 MeV (0,26); 5,72 MeV (0,50) y 5,75 MeV (0,10), entre paréntesis la probabilidad de emisión por desintegración [5]. Por consiguiente, se concluye que los valores de la energía depositada por desintegración de ^{223}Ra hallados con GATE se corresponden con las energías de las emisiones alfa más probables del ^{223}Ra .

5.5 Valor S de ^{223}Ra y su progenie con GATE en las ROIs del cuerpo del paciente

Como cuarta y última prueba de simulación, se propuso estimar el valor de S mediante el simulador GATE, en el volumen de las regiones de interés que fueron seleccionadas y diseñadas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie del cuerpo del paciente, en el estudio realizado con la cámara gamma. En la figura 5.21 izquierda se puede apreciar, el cilindro virtual de agua construido con GATE. El mismo es equivalente, en forma y volumen, a la región de interés consideradas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, del paciente. En la misma figura a la derecha también se observa la virtualización de la simulación del decaimiento del ^{223}Ra y su progenie en el interior del fantoma.

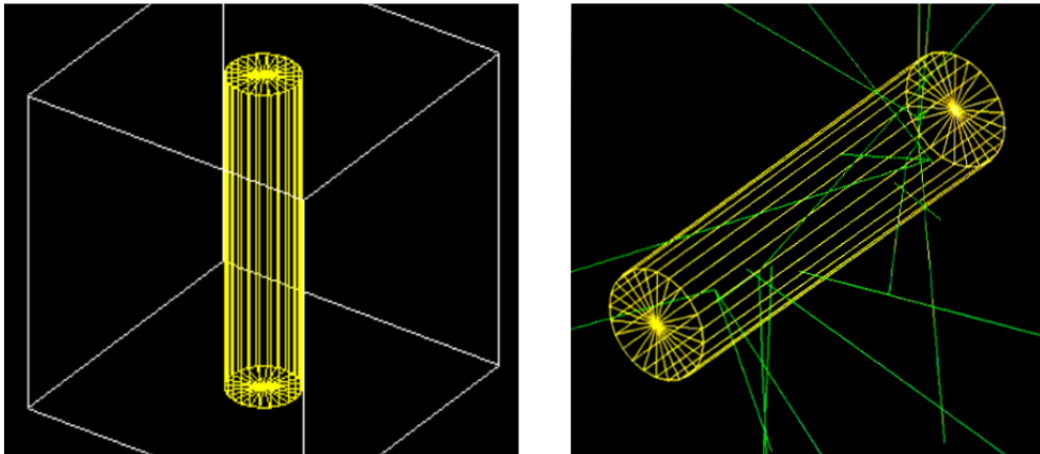


Figura 5.21: Fantoma cilíndrico de agua simulado con GATE. Izquierda: renderización del fantoma en 3D (amarillo); derecha: virtualización del decaimiento del ^{223}Ra y su progenie.

Las simulaciones con GATE consistieron en hacer decaer al ^{223}Ra dentro del volumen del fantoma y registrar la energía depositada por la entera cadena de desintegración. Para ello, se realizaron un total de 24 corridas en el simulador. A partir de la cuantificación de los mapas de energía obtenidos con GATE se seleccionaron

las corridas en donde se verificó el decaimiento de la entera cadena del ^{223}Ra y su progenie, dentro del volumen de interés. En la tabla 5.23 se observan los valores de la energía depositada por desintegración del ^{223}Ra y su progenie obtenidos con GATE. A partir de estos valores se calculó la media aritmética que resultó ser de 27,858 MeV por desintegración completa del ^{223}Ra y su progenie. En la figura 5.22 se aprecian los valores de la energía depositada obtenidos en las diez corridas y que se muestran en la tabla 5.23. En esta tabla también se aprecian los valores de S para el ^{223}Ra y su progenie calculados mediante la ecuación (4.36). El valor de S promedio, de estas diez corridas de la simulación, para la región de interés virtual simulada con GATE fue igual a $1,348 \times 10^{-11}$ Gy/Bq.s.

Tabla 5.23: Valor de S y energía depositada por desintegración del ^{223}Ra y su progenie obtenido con GATE en el fantoma cilíndrico.

Corrida (N°)	E (MeV)	\bar{E} (MeV)	σ_E (D.E.)	S^{GATE} (Gy/Bq.s)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ_S (D.E.)
1	27,505	27,858	0,309	$1,331 \times 10^{-11}$	$1,348 \times 10^{-11}$	$1,493 \times 10^{-13}$
2	28,443			$1,376 \times 10^{-11}$		
3	27,903			$1,350 \times 10^{-11}$		
4	27,988			$1,354 \times 10^{-11}$		
5	27,485			$1,330 \times 10^{-11}$		
6	27,638			$1,337 \times 10^{-11}$		
7	27,933			$1,352 \times 10^{-11}$		
8	28,180			$1,364 \times 10^{-11}$		
9	27,920			$1,351 \times 10^{-11}$		
10	27,588			$1,335 \times 10^{-11}$		

Finalmente, el valor S promedio obtenido con GATE y el valor S calculado para la ROI con el formalismo MIRD con la ecuación (4.7), en el estudio dosimétrico realizado al paciente (ver sección 5.1), se muestran en la tabla 5.24. La diferencia relativa entre ambos valores de S es de aproximadamente 1,04%, por lo cual se considera al resultado de las simulaciones como una buena aproximación del valor S calculado con el método MIRD [1].

Tabla 5.24: Valor S del ^{223}Ra y su progenie, en el volumen de interés cilíndrico obtenido, como la media aritmética a partir de las simulaciones con GATE y mediante el cálculo con el formalismo MIRD.

Región de interés	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	S^{MIRD} (Gy/Bq.s)	Diferencia relativa
Cilindro	$1,348 \times 10^{-11}$	$1,362 \times 10^{-11}$	1,04%

En la sección 3.1 se vio que el valor de la energía depositada por la entera cadena de desintegración del ^{223}Ra y su progenie es de 28,2 MeV aproximadamente. La diferencia relativa encontrada entre el valor obtenido mediante las simulaciones con GATE y este valor es aproximadamente 1,2%, lo cual se considera una buena aproximación de la energía depositada simulada con GATE para el ^{223}Ra y su progenie, respecto al valor publicado en otros estudios [6].

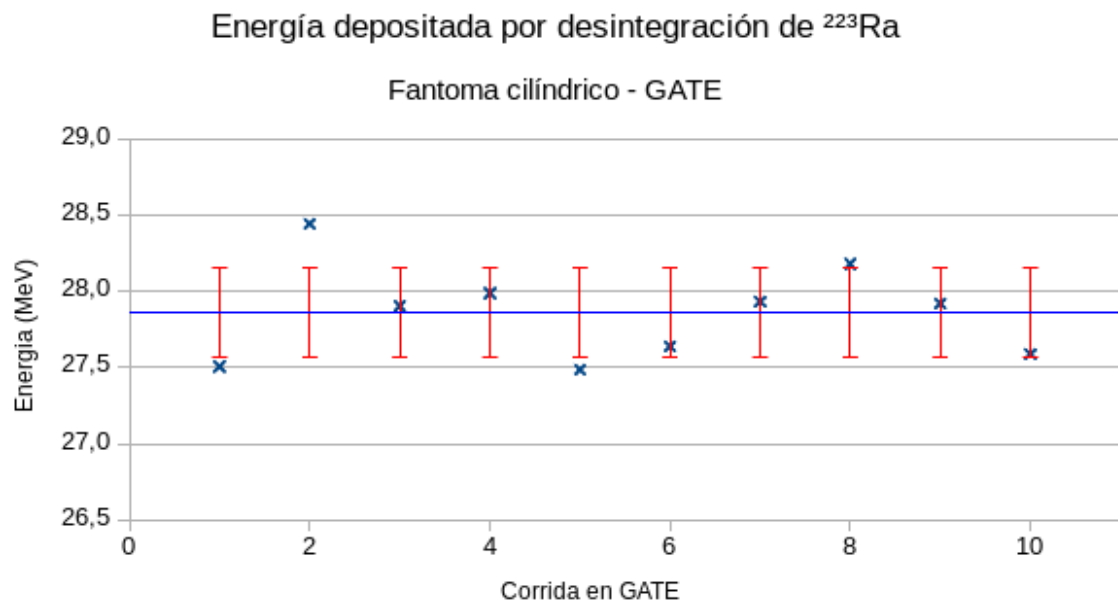


Figura 5.22: Energía depositada por desintegración del ^{223}Ra y su progenie en el fantoma cilíndrico de agua simulado con GATE.

Capítulo 6

Conclusiones

La realización de este trabajo permitió, por un lado, diseñar un protocolo de adquisición de imágenes de ^{223}Ra y su progenie para pacientes que se encuentran bajo tratamiento terapéutico contra el cáncer de próstata diseminado a los huesos. El protocolo de adquisición de imágenes es una herramienta fundamental para el cálculo de la actividad acumulada en el cuerpo de estos pacientes.

En este informe se evidenció que, las imágenes adquiridas con la cámara gamma muestran efectivamente una biodistribución del ^{223}Ra y su progenie en diferentes partes del cuerpo. En particular, se observó una mayor captación temprana del radiofármaco en los órganos de la cavidad abdominal, principalmente en el tracto gastrointestinal superior, los riñones y el hígado y en los huesos, respecto al resto del cuerpo. Esto evidencia la afinidad del radiofármaco marcado con ^{223}Ra por la matriz ósea. La presencia de ^{223}Ra y su progenie en los órganos de la zona abdominal muestra las principales vías de eliminación biológica de estos radionucleidos del cuerpo, exceptuando a los huesos, en donde el ^{223}Ra y su progenie una vez incorporados en la matriz ósea permanecen allí hasta su total decaimiento físico.

En cuanto al estudio dosimétrico realizado en diferentes regiones de interés del cuerpo del paciente, primero se obtuvieron los valores de las cuentas en las imágenes de ^{223}Ra y su progenie, detectadas por la cámara gamma a las 2 horas y a las 24 horas de la aplicación del radiofármaco (ver tabla 5.2). En esta tabla, se aprecia una disminución en el número de cuentas en el tiempo en la mayoría de las regiones seleccionadas. En particular, en la región del riñón esta disminución es muy rápida. Mientras que, en la región del intestino, sobre la imagen anterior, las cuentas aumentaron en el tiempo. Mediante el formalismo de cálculo MIRD [1, 22] se determinó la actividad absoluta a las 2 horas y a las 24 horas de la primera aplicación del radiofármaco, para cada una de las regiones estudiadas (ver tabla 5.3). A partir de estos datos se calculó la actividad acumulada y la dosis absorbida de ^{223}Ra y su progenie en dichas regiones. Los resultados para la actividad absoluta, la actividad acumulada y la dosis absorbida se pueden apreciar en la tabla 5.4. Como se dijo

en el Cap. 2 la médula ósea roja es considerada un tejido de elevada radiosensibilidad, cuyo umbral de dosis absorbida no debe exceder los 2 Gy. En los resultados obtenidos para la dosis absorbida en las regiones del hígado, del riñón y del hueso de la columna vertebral se observan valores de dosis absorbida mayores a los 2 Gy. Sin embargo, si se tiene en cuenta la eliminación biológica del radiofármaco los valores de dosis absorbida deberían ser menores a los obtenidos en nuestro estudio. Esto se debe a que en nuestros estudios, para calcular la dosis absorbida con el método de cálculo MIRD, se consideró un modelo de captación instantánea y sin eliminación biológica del radiofármaco. Por lo tanto, el cálculo de la actividad acumulada se realizó considerando solamente el período de semidesintegración físico del radionucleido y no el biológico. Es decir que, la actividad desaparece del cuerpo solamente por vías de la desintegración física de los radionucleidos, entre los cuales el ^{223}Ra posee un período de semidesintegración de 11,43 días (ver tabla 3.1).

Para lograr una mayor precisión en los resultados de los parámetros dosimétricos estudiados, se requeriría un mayor número de mediciones con la cámara gamma del paciente inyectado con el radiofármaco, lo cual depende de la predisposición y de la condición física del paciente. Se sabe que, los individuos que ingresan a este tipo de tratamiento presentan en su mayoría una frágil condición de salud con síntomas algésicos en todo el cuerpo. Esto dificulta el proceso de adquisición de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie necesarias para los estudios dosimétricos. Por lo tanto, el protocolo de adquisición de imágenes no es absoluto en su definición sino que debería ser optimizado, tal vez empleando la técnica de SPECT/CT para mejorar la determinación de la actividad en las distintas regiones de interés. De este modo, se podría profundizar el estudio de la biodistribución de estos radionucleidos en el cuerpo, verificar su perfil de seguridad respecto a las dosis recomendadas y evaluar las consecuencias, a mediano y a largo plazo, de una terapia con partículas alfa como esta.

Por otro lado, se utilizó un programa Monte Carlo llamado GATE, para simular el decaimiento de una fuente de ^{223}Ra en fantasmas esféricos de agua virtuales, de diferentes dimensiones. Mediante los mapas de distribución de la energía depositada obtenidos a partir de las simulaciones con GATE, se calculó para cada fantoma, el valor de S del ^{223}Ra , también llamado factor de dosis (DF) [4].

En la tabla 5.6 se aprecia que los valores S para el fantoma esférico con el radio de $2879\ \mu\text{m}$ obtenidos con GATE convergen a un valor constante a medida que aumenta la actividad inicial de ^{223}Ra en el fantoma. Lo mismo ocurre con los valores S obtenidos para las esferas de $1336\ \mu\text{m}$, $4924\ \mu\text{m}$ y $6203\ \mu\text{m}$ de radio que se presentaron en las tablas 7.1, 7.3 y 7.4 del anexo I. En estas tablas también se observa que la incerteza estadística ϵ , relativa al valor de la energía depositada por vóxel del fantoma, disminuye notablemente al aumentar la actividad inicial. En la sección 5.3.1 se informó que el tamaño de vóxel utilizado en las simulaciones era el mismo para todas las esferas. En base a la fórmula matemática de la incerteza

estadística relativa, de la ecuación (4.38), se observa que al aumentar el número de eventos primarios la incerteza ϵ disminuye. Por consiguiente, en cada fantoma y fuente de ^{223}Ra simuladas, la disminución en la incerteza ϵ se debe al incremento en el número de eventos producidos en el volumen del fantoma.

En la tabla 5.7 se observan los resultados de los valores S promedios, para los cuatro fantomas y para la máxima actividad inicial de 10 MBq simulados en GATE. En esta tabla, se puede apreciar que para una misma actividad inicial, los valores S disminuyen a medida que aumenta el radio de los fantomas esféricos. En la sección 5.4 se calcularon los valores S del ^{223}Ra con el software OLINDA/EXM [4] para los mismos fantomas simulados con GATE. En la tabla 5.9 y en el gráfico 5.10 se observa que los valores S de OLINDA/EXM también disminuyen al aumentar el radio de las esferas. La diferencia relativa entre los valores de S de ambos programas es menor al 1,3%. Sabiendo que, el valor S es una constante para un volumen fijo de esfera por lo que se vio en la sección 4.3.1, estos resultados calculados tanto con GATE como con OLINDA/EXM están indicando que los valores S de las esferas disminuyen con el cubo del radio de las mismas y tiende a cero. Esta disminución se comprende si se observa que en las tablas de 7.1 a 7.4 para una misma actividad inicial, la energía depositada por unidad de masa (E_{voxel}) disminuye al aumentar la masa del fantoma. Es decir, que la dosis absorbida por desintegración - que está definida como la energía media depositada por desintegración por unidad de masa - disminuye al aumentar la masa de las esferas, por consiguiente los valores S disminuyen al aumentar el radio de las mismas.

En las pruebas de las simulaciones con una concentración de actividad inicial por cm^3 constante se concluye lo siguiente. En la tabla 5.13 y en la figura 5.11 para una concentración de 11050 Bq/cm^3 , se observa que los valores S promedio del ^{223}Ra obtenido con los programas GATE y OLINDA/EXM disminuyen al aumentar el radio de las esferas. Se observa además, que la diferencia relativa entre ambos valores es menor a 1,5%. Lo mismo se observa en las tablas 5.18 y 5.19 y en las figuras 5.12 y 5.13 para las concentraciones de 110500 Bq/cm^3 y 1105000 Bq/cm^3 . Esto sugiere que los valores de S calculados mediante las simulaciones con GATE son una buena aproximación de los valores S obtenidos con el software OLINDA/EXM para los mismos fantomas. La disminución en los valores de S al aumentar la masa de las esferas, se debe a que la energía depositada por unidad de masa es aproximadamente constante para todas las esferas pero la actividad aumenta al aumentar la masa de las mismas (ver tablas de 5.11 a 5.17). Por consiguiente, aumenta el número de desintegraciones y el valor S que se define como la dosis media absorbida por desintegración disminuye con el cubo del radio de las esferas.

Para verificar el carácter constante de los valores de S obtenidos con GATE, se realizó para las tres concentraciones de actividad simuladas, el cálculo del producto del valor de S de cada fantoma por su masa, (S.m). En los tres casos se observa que, el producto de (S.m) tiende a un mismo valor constante, excepto para las esferas

de 40 g y 100 g. Estos resultados se pueden apreciar en las tablas 5.20, 5.21 y 5.22 y en las figuras 5.15, 5.16 y 5.17. El resultado obtenido para el producto de (S.m) promedio, con los valores S de todas las esferas de GATE, tiende al valor $9,25 \times 10^{-13}$ Gy.kg/Bq.s, mientras que con los valores S de OLINDA/EXM el valor promedio del producto tiende a $9,36 \times 10^{-13}$ Gy.kg/Bq.s. Las diferencias relativas entre los resultados obtenidos mediante las dos herramientas de cálculo GATE y OLINDA/EXM es menor a 1,2 %, independientemente de las concentraciones de actividad inicial de ^{223}Ra y del tamaño de la fuente esférica simulada. En las tablas, también se observa que - por cuanto se dijo en la sección 5.4.2 - el producto (S.m) se aproxima al valor de la constante de dosis del ^{223}Ra (tabla 4.3) cuyo valor es $9,58 \times 10^{-13}$ Gy.kg/Bq.s. La diferencia relativa entre este valor y los valores encontrados con GATE y con OLINDA/EXM es menor al 4% en todos los casos.

Con el fin de validar la herramienta de cálculo, se propuso verificar con GATE y también con OLINDA/EXM si el valor de la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra en un medio que tiende al infinito, tiende a una constante. Para las tres concentraciones de actividad inicial simuladas se encontró como resultado que la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra , en todas las esferas simuladas con GATE, tiende al valor constante de 5,77 MeV. Para el caso de OLINDA/EXM, la energía media depositada por desintegración fue aproximadamente 5,84 MeV. Ambos resultados se aproximan a las energías de las partículas alfa emitidas durante la desintegración del ^{223}Ra . Como se dijo al final de la sección 5.4.2 las energías emitidas por el ^{223}Ra van desde 5,01 MeV a 5,87 MeV, siendo las energías más probables las de 5,54 MeV (0,11); 5,61 MeV (0,26); 5,72 MeV (0,50) y 5,75 MeV (0,10), entre paréntesis la probabilidad de emisión por desintegración [5]. Por consiguiente, se concluye que los valores de la energía depositada por desintegración de ^{223}Ra hallados con GATE se corresponden con las energías de las emisiones más probables del ^{223}Ra .

Finalmente, se propuso estimar el valor de S mediante el simulador GATE, en un volumen igual al de las regiones de interés que se seleccionaron y diseñaron en las imágenes, de ^{223}Ra y su progenie, del cuerpo del paciente en el estudio realizado con la cámara gamma. Para ello se simuló con GATE un volumen cilíndrico idéntico a la región de interés. El resultado del valor S obtenido con GATE fue de $1,348 \times 10^{-11}$ y el valor S calculado con el formalismo MIRD, en el estudio dosimétrico realizado al paciente (ver sección 5.1) fue de $1,362 \times 10^{-11}$. Ambos valores se pueden apreciar en la tabla 5.24. La diferencia relativa entre los dos valores S es de aproximadamente 1,04%, por lo cual se consideró a la simulación con GATE una buena aproximación del valor S calculado con el método MIRD. Con respecto a la energía media depositada por desintegración de ^{223}Ra y su progenie en el volumen del cilindro, se observa en la tabla 5.23 un valor medio de 27,86 MeV. Se vio en el Cap. 3 que el valor de la energía depositada por la entera cadena de desintegración de ^{223}Ra y su progenie es de 28,2 MeV aproximadamente. La diferencia relativa encontrada entre el va-

lor obtenido mediante las simulaciones con GATE y este valor es aproximadamente 1,2%, lo cual se considera una buena estima de la energía depositada simulada con GATE respecto al valor reportado en otros estudios [6].

Los resultados de los valores S del ^{223}Ra para los distintos fantomas simulados, obtenidos con el programa GATE, se consideran una buena aproximación de los valores S obtenidos con el software OLINDA/EXM para los mismos fantomas. Estos resultados y la versatilidad del programa GATE permiten emprender un segundo paso hacia la implementación de este programa en estudios dosimétricos de ^{223}Ra y su progenie. GATE ofrece la posibilidad de incorporar a la simulación volúmenes definidos a partir de la segmentación de órganos o lesiones en imágenes tomográficas del paciente. Por lo tanto, de la misma manera que para los fantomas esféricos simulados en el presente trabajo, se podrían calcular el valor de S para los órganos o lesiones reales del cuerpo del paciente sometido al tratamiento con Dicloruro de ^{223}Ra . De esta forma, a partir del cálculo de la actividad acumulada a partir de las imágenes de ^{223}Ra y su progenie con el método MIRD y del valor de S calculado con GATE, se podría estimar la dosis específica para cada paciente.

Se concluye la presente tesis de maestría, haciendo hincapié en la importancia de seguir evaluando el programa de simulaciones GATE para la Medicina Nuclear, con el fin poder incorporarlo como herramienta de soporte en el estudio y la investigación de la interacción del ^{223}Ra y su progenie y también de otros radioisótopos, como por ejemplo ^{177}Lu , con el organismo. En futuro, se espera poder emplear este programa en estudios de microdosimetría interna debido a que con GATE se podrían simular fuentes radiactivas con geometrías similares a los nichos trabeculares óseos en las metástasis óseas. Esto permitiría calcular la dosis absorbida por la médula ósea allí presente, que siendo un tejido muy radiosensible limita la cantidad de actividad que un paciente puede recibir [91]. Evaluar en modo preciso la dosis absorbida por la médula ósea permitiría optimizar la dosis de radiofármaco inyectada al paciente, para obtener los mejores resultados terapéuticos del tratamiento contra el cáncer de próstata resistente a la castración y con metástasis óseas.

Capítulo 7

Anexo I

7.1 Valor S de ^{223}Ra en fantomas esféricos de agua con GATE

A continuación se anexan las tablas logradas a partir de las simulaciones con GATE. En las mismas se expresa la actividad inicial A_0 ; el número de eventos primarios simulados; el valor de la energía depositada por vóxel; la incerteza estadística asociada al valor de la energía depositada por el ^{223}Ra , en cada vóxel de los fantomas simulados. Por último, se observa el valor de S y el valor \bar{S} promedio calculados para las distintas esferas de agua simuladas en función de la actividad inicial.

Tabla 7.1: Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $1336\text{ }\mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.

Corrida	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{voxel} (MeV)	Incerteza estadística	S^{GATE} (Gy/Bq.s)
1	1×10^1	12	1,200	0,056	88,76%	$9,293 \times 10^{-8}$
2	1×10^1	9	0,900	0,041	138,77%	$9,179 \times 10^{-8}$
3	1×10^1	4	0,400	0,019	509,86%	$9,263 \times 10^{-8}$
4	1×10^1	16	1,600	0,074	57,02%	$9,216 \times 10^{-8}$
5	1×10^1	11	1,100	0,051	101,55%	$9,264 \times 10^{-8}$
1	1×10^2	103	1,030	0,476	3,38%	$9,256 \times 10^{-8}$
2	1×10^2	88	0,880	0,407	4,30%	$9,256 \times 10^{-8}$
3	1×10^2	107	1,070	0,495	3,21%	$9,263 \times 10^{-8}$
4	1×10^2	117	1,170	0,541	2,78%	$9,262 \times 10^{-8}$
5	1×10^2	88	0,880	0,406	4,28%	$9,242 \times 10^{-8}$

Corrida	A ₀ (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E _{voxel} (MeV)	Incerteza estadística	S ^{GATE} (Gy/Bq.s)
1	1×10 ³	1016	1,016	4,689	0,11%	9,243×10 ⁻⁸
2	1×10 ³	974	0,974	4,500	0,12%	9,253×10 ⁻⁸
3	1×10 ³	1022	1,022	4,717	0,11%	9,244×10 ⁻⁸
4	1×10 ³	1002	1,002	4,630	0,11%	9,255×10 ⁻⁸
5	1×10 ³	1003	1,003	4,636	0,11%	9,257×10 ⁻⁸
1	1×10 ⁴	10102	1,010	46,668	0,003%	9,252×10 ⁻⁸
2	1×10 ⁴	10097	1,010	46,620	0,003%	9,247×10 ⁻⁸
3	1×10 ⁴	10008	1,001	46,223	0,004%	9,250×10 ⁻⁸
4	1×10 ⁴	9947	0,995	45,959	0,004%	9,253×10 ⁻⁸
5	1×10 ⁴	9932	0,993	45,867	0,004%	9,249×10 ⁻⁸
1	1×10 ⁵	100045	1,000	462,046	0,0001%	9,249×10 ⁻⁸
2	1×10 ⁵	99786	0,998	460,864	0,0001%	9,251×10 ⁻⁸
3	1×10 ⁵	100423	1,004	463,879	0,0001%	9,251×10 ⁻⁸
4	1×10 ⁵	100116	1,001	462,399	0,0001%	9,250×10 ⁻⁸
5	1×10 ⁵	99341	0,993	458,947	0,0001%	9,253×10 ⁻⁸
1	1×10 ⁶	999615	1,000	4617,540	0,000004%	9,251×10 ⁻⁸
2	1×10 ⁶	998905	0,999	4614,317	0,000004%	9,251×10 ⁻⁸
3	1×10 ⁶	1000080	1,000	4619,847	0,000004%	9,252×10 ⁻⁸
4	1×10 ⁶	999166	0,999	4615,356	0,000004%	9,251×10 ⁻⁸
5	1×10 ⁶	998126	0,998	4610,561	0,000004%	9,251×10 ⁻⁸
1	1×10 ⁷	10001095	1,000	46197,278	0,0000001%	9,251×10 ⁻⁸
2	1×10 ⁷	9995333	1,000	46171,326	0,0000001%	9,251×10 ⁻⁸
3	1×10 ⁷	10005800	1,001	46220,630	0,0000001%	9,251×10 ⁻⁸
4	1×10 ⁷	9998891	1,000	46187,704	0,0000001%	9,251×10 ⁻⁸
5	1×10 ⁷	9997616	1,000	46181,908	0,0000001%	9,251×10 ⁻⁸

Tabla 7.2: Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $2879 \mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.

Corrida	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{voxel} (MeV)	Incerteza estadística	S^{GATE} (Gy/Bq.s)
1	1×10^1	6	0,600	0,003	833,43%	$9,152 \times 10^{-9}$
2	1×10^1	5	0,500	0,002	1118,26%	$9,164 \times 10^{-9}$
3	1×10^1	12	1,200	0,006	280,88%	$9,243 \times 10^{-9}$
4	1×10^1	12	1,200	0,006	280,88%	$9,257 \times 10^{-9}$
5	1×10^1	7	0,700	0,003	651,90%	$9,311 \times 10^{-9}$
1	1×10^2	115	1,150	0,053	9,03%	$9,231 \times 10^{-9}$
2	1×10^2	105	1,050	0,048	10,42%	$9,248 \times 10^{-9}$
3	1×10^2	103	1,030	0,048	10,72%	$9,250 \times 10^{-9}$
4	1×10^2	109	1,090	0,050	9,85%	$9,240 \times 10^{-9}$
5	1×10^2	109	1,090	0,050	9,87%	$9,240 \times 10^{-9}$
1	1×10^3	971	0,971	0,448	0,37%	$9,247 \times 10^{-9}$
2	1×10^3	1046	1,046	0,483	0,33%	$9,253 \times 10^{-9}$
3	1×10^3	983	0,983	0,454	0,36%	$9,243 \times 10^{-9}$
4	1×10^3	976	0,976	0,451	0,37%	$9,251 \times 10^{-9}$
5	1×10^3	1011	1,011	0,467	0,35%	$9,254 \times 10^{-9}$
1	1×10^4	9772	0,977	4,511	0,01%	$9,245 \times 10^{-9}$
2	1×10^4	10140	1,014	4,682	0,01%	$9,248 \times 10^{-9}$
3	1×10^4	9904	0,990	4,576	0,01%	$9,253 \times 10^{-9}$
4	1×10^4	9906	0,991	4,575	0,01%	$9,249 \times 10^{-9}$
5	1×10^4	10159	1,016	4,691	0,01%	$9,248 \times 10^{-9}$
1	1×10^5	99389	0,994	45,893	0,0004%	$9,248 \times 10^{-9}$
2	1×10^5	100048	1,000	46,203	0,0004%	$9,249 \times 10^{-9}$
3	1×10^5	99810	0,998	46,094	0,0004%	$9,249 \times 10^{-9}$
4	1×10^5	100068	1,001	46,210	0,0004%	$9,248 \times 10^{-9}$
5	1×10^5	100307	1,003	46,317	0,0004%	$9,248 \times 10^{-9}$
1	1×10^6	1000466	1,000	462,025	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
2	1×10^6	999595	1,000	461,619	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
3	1×10^6	999992	1,000	461,799	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
4	1×10^6	999136	0,999	461,394	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
5	1×10^6	1001101	1,001	462,311	0,00001%	$9,249 \times 10^{-9}$
1	1×10^7	10000468	1,000	4618,191	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
2	1×10^7	9993507	0,999	4614,916	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
3	1×10^7	10001920	1,000	4618,786	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
4	1×10^7	9998547	1,000	4617,333	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$
5	1×10^7	9999447	1,000	4617,697	0,0000004%	$9,249 \times 10^{-9}$

Tabla 7.3: Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de $4924 \mu\text{m}$, obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.

Corrida	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{voxel} (MeV)	Incerteza estadística	S^{GATE} (Gy/Bq.s)
1	1×10^1	7	0,700	0,001	1458,38%	$1,830 \times 10^{-9}$
2	1×10^1	7	0,700	0,001	1458,22%	$1,851 \times 10^{-9}$
3	1×10^1	5	0,500	0,001	2500,32%	$1,874 \times 10^{-9}$
4	1×10^1	5	0,500	0,001	2500,52%	$1,825 \times 10^{-9}$
5	1×10^1	6	0,600	0,001	1863,67%	$1,867 \times 10^{-9}$
1	1×10^2	83	0,830	0,008	33,27%	$1,847 \times 10^{-9}$
2	1×10^2	111	1,110	0,010	21,35%	$1,847 \times 10^{-9}$
3	1×10^2	89	0,890	0,008	29,95%	$1,851 \times 10^{-9}$
4	1×10^2	92	0,920	0,009	28,43%	$1,851 \times 10^{-9}$
5	1×10^2	99	0,990	0,009	25,52%	$1,848 \times 10^{-9}$
1	1×10^3	1033	1,033	0,095	0,75%	$1,849 \times 10^{-9}$
2	1×10^3	972	0,972	0,090	0,82%	$1,849 \times 10^{-9}$
3	1×10^3	946	0,946	0,087	0,86%	$1,848 \times 10^{-9}$
4	1×10^3	969	0,969	0,089	0,83%	$1,848 \times 10^{-9}$
5	1×10^3	992	0,992	0,092	0,80%	$1,849 \times 10^{-9}$
1	1×10^4	10163	1,016	0,938	0,02%	$1,849 \times 10^{-9}$
2	1×10^4	10042	1,004	0,927	0,03%	$1,849 \times 10^{-9}$
3	1×10^4	9963	0,996	0,920	0,03%	$1,849 \times 10^{-9}$
4	1×10^4	9990	0,999	0,922	0,03%	$1,849 \times 10^{-9}$
5	1×10^4	10030	1,003	0,926	0,03%	$1,849 \times 10^{-9}$
1	1×10^5	99904	0,999	9,22	0,001%	$1,849 \times 10^{-9}$
2	1×10^5	100133	1,001	9,244	0,001%	$1,849 \times 10^{-9}$
3	1×10^5	99766	0,998	9,210	0,001%	$1,849 \times 10^{-9}$
4	1×10^5	100011	1,000	9,234	0,001%	$1,849 \times 10^{-9}$
5	1×10^5	100061	1,001	9,238	0,001%	$1,849 \times 10^{-9}$
1	1×10^6	1000663	1,001	92,378	0,00002%	$1,849 \times 10^{-9}$
2	1×10^6	999786	1,000	92,298	0,00002%	$1,849 \times 10^{-9}$
3	1×10^6	1001438	1,001	92,452	0,00002%	$1,849 \times 10^{-9}$
4	1×10^6	999796	1,000	92,299	0,00002%	$1,849 \times 10^{-9}$
5	1×10^6	1001518	1,002	92,458	0,00002%	$1,849 \times 10^{-9}$
1	1×10^7	10003230	1,000	923,477	0,000001%	$1,849 \times 10^{-9}$
2	1×10^7	9999060	1,000	923,096	0,000001%	$1,849 \times 10^{-9}$
3	1×10^7	10001511	1,000	923,323	0,000001%	$1,849 \times 10^{-9}$
4	1×10^7	9996438	1,000	922,849	0,000001%	$1,849 \times 10^{-9}$
5	1×10^7	9997071	1,000	922,909	0,000001%	$1,849 \times 10^{-9}$

Tabla 7.4: Valores S para un fantoma esférico de agua con un radio de 6203 μm , obtenido mediante el programa GATE. Las simulaciones fueron realizadas para una actividad inicial de 10 Bq e incrementada progresivamente hasta 10 MBq.

Corrida	A_0 (Bq)	Eventos primarios	N (Bq.s/Bq)	E_{voxel} (MeV)	Incerteza estadística	S^{GATE} (Gy/Bq.s)
1	1×10^1	16	1,600	0,0007	562,62%	$9,269 \times 10^{-10}$
2	1×10^1	7	0,700	0,0003	2061,79%	$9,251 \times 10^{-10}$
3	1×10^1	12	1,200	0,0006	888,29%	$9,267 \times 10^{-10}$
4	1×10^1	12	1,300	0,0006	785,05%	$9,258 \times 10^{-10}$
5	1×10^1	13	1,300	0,0006	785,05%	$9,192 \times 10^{-10}$
1	1×10^2	96	0,960	0,0044	37,70%	$9,262 \times 10^{-10}$
2	1×10^2	103	1,030	0,0048	33,90%	$9,261 \times 10^{-10}$
3	1×10^2	103	1,030	0,0048	33,84%	$9,259 \times 10^{-10}$
4	1×10^2	112	1,120	0,0052	29,91%	$9,248 \times 10^{-10}$
5	1×10^2	110	1,100	0,0051	30,73%	$9,256 \times 10^{-10}$
1	1×10^3	1002	1,002	0,0462	1,11%	$9,243 \times 10^{-10}$
2	1×10^3	1026	1,026	0,0474	1,07%	$9,245 \times 10^{-10}$
3	1×10^3	979	0,979	0,0452	1,15%	$9,256 \times 10^{-10}$
4	1×10^3	1000	1,000	0,0462	1,12%	$9,252 \times 10^{-10}$
5	1×10^3	966	0,966	0,0446	1,18%	$9,250 \times 10^{-10}$
1	1×10^4	9900	0,990	0,4572	0,04%	$9,249 \times 10^{-10}$
2	1×10^4	10105	1,011	0,4666	0,04%	$9,248 \times 10^{-10}$
3	1×10^4	9817	0,982	0,4532	0,04%	$9,245 \times 10^{-10}$
4	1×10^4	9890	0,989	0,4568	0,04%	$9,250 \times 10^{-10}$
5	1×10^4	9882	0,988	0,4561	0,04%	$9,244 \times 10^{-10}$
1	1×10^5	100439	1,004	4,6381	0,001%	$9,248 \times 10^{-10}$
2	1×10^5	99819	0,998	4,6094	0,001%	$9,248 \times 10^{-10}$
3	1×10^5	99952	1,000	4,6159	0,001%	$9,249 \times 10^{-10}$
4	1×10^5	99941	0,999	4,6151	0,001%	$9,248 \times 10^{-10}$
5	1×10^5	99856	0,999	4,6112	0,001%	$9,248 \times 10^{-10}$
1	1×10^6	1000125	1,000	46,185	0,00004%	$9,249 \times 10^{-10}$
2	1×10^6	1000980	1,001	46,225	0,00004%	$9,249 \times 10^{-10}$
3	1×10^6	1000629	1,001	46,210	0,00004%	$9,249 \times 10^{-10}$
4	1×10^6	1000207	1,000	46,190	0,00004%	$9,249 \times 10^{-10}$
5	1×10^6	1000509	1,001	46,203	0,00004%	$9,249 \times 10^{-10}$
1	1×10^7	10000507	1,000	461,818	0,000001%	$9,249 \times 10^{-10}$
2	1×10^7	9999778	1,000	461,788	0,000001%	$9,249 \times 10^{-10}$
3	1×10^7	10004076	1,000	461,986	0,000001%	$9,249 \times 10^{-10}$
4	1×10^7	10000860	1,000	461,842	0,000001%	$9,249 \times 10^{-10}$
5	1×10^7	10000895	1,000	461,840	0,000001%	$9,249 \times 10^{-10}$

7.2 Valor S de ^{223}Ra con los programas GATE y OLINDA/EXM

En las tablas 7.5, 7.6, 7.7 Y 7.8 se muestran los valores de S promedio (\bar{S}) del ^{223}Ra , en fantasmas esféricos de agua, simulados con la plataforma GATE (\bar{S}^{GATE}) y calculados con el software OLINDA/EXM (\bar{S}^{OL}). Los cálculos fueron realizados para los de radio 1336 μm , 2879 μm , 4924 μm y 6203 μm y para los valores de actividad inicial de 10 Bq; 100 Bq; 1 kBq; 10 kBq; 100 kBq; 1 MBq y 10 MBq. El valor de S, obtenido con GATE para cada esfera y actividad inicial, se expresa como la media aritmética de cinco corridas por simulación y el valor obtenido con OLINDA/EXM se expresa como la media aritmética de cinco mediciones, correspondientes a los cinco valores de N que resultaron de las simulaciones con GATE (ver sección 7.1). Los resultados de ambos programas se presentan con sus respectivas desviaciones estándar σ (D.E.) y las diferencias relativas.

Tabla 7.5: Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de 1336 μm de radio.

Radio (μm)	A_0 (Bq)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	Diferencia relativa
1336	1×10^1	$9,243 \times 10^{-8}$	$4,529 \times 10^{-10}$	$9,356 \times 10^{-8}$	$1,556 \times 10^{-10}$	1,20%
	1×10^2	$9,256 \times 10^{-8}$	$8,541 \times 10^{-11}$	$9,343 \times 10^{-8}$	$1,531 \times 10^{-10}$	0,94%
	1×10^3	$9,250 \times 10^{-8}$	$6,675 \times 10^{-11}$	$9,352 \times 10^{-8}$	$1,511 \times 10^{-11}$	1,09%
	1×10^4	$9,250 \times 10^{-8}$	$2,546 \times 10^{-11}$	$9,351 \times 10^{-8}$	$2,428 \times 10^{-11}$	1,08%
	1×10^5	$9,251 \times 10^{-8}$	$1,222 \times 10^{-11}$	$9,350 \times 10^{-8}$	$2,439 \times 10^{-11}$	1,06%
	1×10^6	$9,251 \times 10^{-8}$	$2,258 \times 10^{-12}$	$9,350 \times 10^{-8}$	$2,454 \times 10^{-11}$	1,05%
	1×10^7	$9,251 \times 10^{-8}$	$1,159 \times 10^{-12}$	$9,352 \times 10^{-8}$	$2,349 \times 10^{-11}$	1,08%

Tabla 7.6: Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de 2879 μm de radio.

Radio (μm)	A_0 (Bq)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq s)	σ (D.E.)	Diferencia relativa
2879	1×10^1	$9,225 \times 10^{-9}$	$3,335 \times 10^{-11}$	$9,344 \times 10^{-9}$	$1,141 \times 10^{-11}$	1,27%
	1×10^2	$9,242 \times 10^{-9}$	$3,824 \times 10^{-12}$	$9,362 \times 10^{-9}$	$1,690 \times 10^{-11}$	1,28%
	1×10^3	$9,250 \times 10^{-9}$	$2,203 \times 10^{-12}$	$9,350 \times 10^{-9}$	$2,749 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^4	$9,249 \times 10^{-9}$	$1,470 \times 10^{-12}$	$9,350 \times 10^{-9}$	$2,083 \times 10^{-12}$	1,09%
	1×10^5	$9,248 \times 10^{-9}$	$3,218 \times 10^{-13}$	$9,349 \times 10^{-9}$	$3,317 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^6	$9,249 \times 10^{-9}$	$6,157 \times 10^{-14}$	$9,349 \times 10^{-9}$	$2,985 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^7	$9,249 \times 10^{-9}$	$4,298 \times 10^{-14}$	$9,349 \times 10^{-9}$	$2,080 \times 10^{-12}$	1,08%

Tabla 7.7: Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de 4924 μm de radio.

Radio (μm)	A_0 (Bq)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E)	Diferencia relativa
4924	1×10^1	$1,830 \times 10^{-9}$	$2,175 \times 10^{-11}$	$1,871 \times 10^{-9}$	$1,946 \times 10^{-12}$	1,10%
	1×10^2	$1,847 \times 10^{-9}$	$2,135 \times 10^{-12}$	$1,867 \times 10^{-9}$	$3,209 \times 10^{-12}$	1,08%
	1×10^3	$1,849 \times 10^{-9}$	$6,770 \times 10^{-13}$	$1,868 \times 10^{-9}$	$2,943 \times 10^{-12}$	1,19%
	1×10^4	$1,849 \times 10^{-9}$	$2,201 \times 10^{-13}$	$1,870 \times 10^{-9}$	$2,845 \times 10^{-12}$	1,18%
	1×10^5	$1,849 \times 10^{-9}$	$5,370 \times 10^{-14}$	$1,872 \times 10^{-9}$	$2,687 \times 10^{-12}$	1,15%
	1×10^6	$1,849 \times 10^{-9}$	$1,749 \times 10^{-14}$	$1,869 \times 10^{-9}$	$1,576 \times 10^{-12}$	1,07%
	1×10^7	$1,849 \times 10^{-9}$	$4,902 \times 10^{-15}$	$1,869 \times 10^{-9}$	$5,405 \times 10^{-13}$	1,13%

Tabla 7.8: Valores S promedio del ^{223}Ra en función de una actividad inicial para el fantoma de 6203 μm de radio.

Radio (μm)	A_0 (Bq)	\bar{S}^{GATE} (Gy/Bq.s)	σ (D.E.)	\bar{S}^{OL} (Gy/Bq.s)	σ (D.E)	Diferencia relativa
6203	1×10^1	$9,269 \times 10^{-10}$	$3,171 \times 10^{-12}$	$9,375 \times 10^{-10}$	$2,188 \times 10^{-12}$	1,28%
	1×10^2	$9,262 \times 10^{-10}$	$5,753 \times 10^{-13}$	$9,365 \times 10^{-10}$	$6,453 \times 10^{-13}$	1,15%
	1×10^3	$9,243 \times 10^{-10}$	$5,336 \times 10^{-13}$	$9,361 \times 10^{-10}$	$2,078 \times 10^{-13}$	1,17%
	1×10^4	$9,249 \times 10^{-10}$	$2,469 \times 10^{-13}$	$9,364 \times 10^{-10}$	$1,286 \times 10^{-13}$	1,23%
	1×10^5	$9,248 \times 10^{-10}$	$3,038 \times 10^{-14}$	$9,359 \times 10^{-10}$	$3,965 \times 10^{-13}$	1,19%
	1×10^6	$9,249 \times 10^{-10}$	$1,090 \times 10^{-14}$	$9,359 \times 10^{-10}$	$3,303 \times 10^{-13}$	1,18%
	1×10^7	$9,249 \times 10^{-10}$	$4,740 \times 10^{-15}$	$9,360 \times 10^{-10}$	$1,550 \times 10^{-13}$	1,18%

Bibliografía

- [1] Loevinger R., Budinger IF., and Watson EE. MIRD primer for absorbed dose calculations. *The Society of Nuclear Physics. Medical Internal Radiation Dose Committee. Revised Edition*, 1991.
- [2] Loevinger R. and Berman M. A revised schema for calculating the absorbed dose from biologically distributed radionuclides, MIRD Pamphlet No. 1 Revised. *The Society of Nuclear Medicine. Medical Internal Radiation Dose Committee.*, 1976.
- [3] OpenGate collaboration group. Users Guide v7.2. Last modified on 8th February 2016. Disponible en: <<http://wiki.opengatecollaboration.org>>.
- [4] Stabin MG., Sparks RB., and Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*, 46:1023–7, 2005.
- [5] ²²³Ra. LNE - LNHB/CEA Table de Radionucléides. Disponible en: <<http://www.nucleide.org>>.
- [6] Flux GD. Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. *Br J Radiol*, 90:20160748, 2017. Disponible en: <<https://doi.org/10.1259/bjr.20160748>>.
- [7] Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., and Mathers C. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013. Disponible en: <<http://globocan.iarc.fr>. Consultado el 17 Ene 2018>.
- [8] Ferlay L., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., and Rebelo M. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5):E359–E386. Doi:10.1002/ijc.29210.
- [9] Nilsson S. Radium-223 Therapy of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.*, 46(6):544–556, 2016. Doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.07.007.

- [10] Bruland ØS., Nilsson S., Fisher DR., and Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin. Cancer Res.*, 12(20 Pt 2):6250s–7s, 2006.
- [11] Michaelson MD., Cotter SE., Gargollo PC., Zietman AL., Dahl DM., and Smith MR. Management of Complications of Prostate Cancer Treatment. *A cancer journal for clinicians*, 58(4):196–213, 2008. Doi:10.3322/CA.2008.0002.
- [12] Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: Integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep.*, 18:14, 2016.
- [13] Oyen W., Sundram F., Haug. AR, Kairemo K., Lewington V., and Mäenpää H. Radium-223 Dichloride (Ra-223) for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Optimizing Clinical Practice in Nuclear Medicine Centers. *Journal of OncoPathology*, pages 1–25, 2015. Doi:10.13032/tjop.2052-5931.100121.
- [14] Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Full prescribing information. XOFIGO (Radium-223 dichloride). Injection, for intravenous use. 2013. Consultado el 12 May 2017. Disponible en: <<http://www.accessdata.fda.gov>>.
- [15] Bayer AG. Radium-223 dichloride EMA summary of product characteristics. Consultado el 12 May 2017. Disponible en: <<http://www.ema.europa.eu>>.
- [16] Bruland ØS., Jonasdottir TJ., Fisher DR., and Larsen RH. Radium-223: From Radiochemical Development to Clinical Applications in Targeted Cancer Therapy. Current Radiopharmaceuticals. *Journal of Nuclear Medicine*, 1(3):203–208, Sep 2008. Doi:102174/1874471010801030203.
- [17] Wikipedia contributors. Bethe formula — Wikipedia, The Free Encyclopedia, Consultado el 19 Oct 2018. Disponible en: <<https://en.wikipedia.org>>.
- [18] Abou SD., Ulmert D., Doucet M., Hobbs R., Riddle R., and Thorek LJD. Whole-Body and Microenvironmental Localization of Radium-223 in Naïve and Mouse Models of Prostate Cancer Metastasis. *J Natl Cancer Inst.*, 108(5):1–9, 2016. Epub: 18 Dec 2015.
- [19] Turner PG., and O’Sullivan JM. ^{223}Ra and other bone-targeting radiopharmaceuticals - the translation of radiation biology into clinical practice. *Br J Radiol*, page 88:20140752, 2015. Doi:10.1259/bjr.20140752.
- [20] Speer T.W. Targeted Radionuclide Therapy. 2010. ISBN:9780781796934.

- [21] Henriksen G., Fisher DR., Roeske JC., Bruland ØS., and Larsen RH. Targeting of osseous sites with α -emitting ^{223}Ra : comparison with the β -emitter ^{89}Sr in mice. *Journal of Nuclear Medicine*, 44(2):252–259, 2003.
- [22] Siegel AJ., Thomas SR., Stubbs JB., Stabin MG., Hays MT., and Koral KF. MIRD Pamphlet N° 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *J Nuc Med*, pages 4037S–61S, 1999.
- [23] Bubendorf L., Schoepfer A., Wagner U., Sauter G., Moch H., and Willi N. Human Pathology. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. 31:578–583, 2000.
- [24] Weinfurt KP., Li Y., Castel LD., Saad F., Timbie JW., Glendenning GA., and Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*, 16(4):579–584, 2005. Doi:10.1093/annonc/mdi122.
- [25] Saunders - Elsevier. Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health. 2003. 7th edition. Disponible en: <<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/prostate>>.
- [26] Johns Hopkins Medicine. Health Library. Anatomy of the Prostate Gland. Disponible en: <<https://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary>>. P01257.
- [27] Dunglison R. A dictionary of Medical Science: Containing a Concise Account of the Various Subjects and Terms. 1846. 6th Edition. Ed. Lea and Blanchard. Philadelphia.
- [28] Xue Y., Sonke G., Schoots C., Schalken J., Verhofstad A., and De La Rosette J. Proliferative activity and branching morphogenesis in the human prostate: a closer look at pre- and postnatal prostate growth [online]. 49:132–9, 2001. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/11582592>>.
- [29] Wein AJ., Kavoussi LR., Partin AW., and Novick AC. *Campbell-Walsh: Urología*, 3:2711, 2008.
- [30] Berges RR., Vukanovic J., Epstein JI., CarMichel M., Cisek L., and Johnson DE. Implication of Cell Kinetic Changes during the Progression of Human Prostatic Cancer. *Clin. Cancer Res.*, 1:473–80, 1995.
- [31] Xing N., Chen Y., Mitchell SH., and Young CYF. Quercetin inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, 22(3):409–414, 2001. Doi:10.1093/carcin/22.3.409.

- [32] Wikipedia. La enciclopedia libre. Testosterona., Consultado en 2017. Disponible en: <<https://es.wikipedia.org>>.
- [33] McVary Kevin T. BPH: Epidemiology and Comorbidities. *Am J Manag Care*, 12:S122–S128, 2006.
- [34] Dobs A., Rosner W., and Wilson J. Hiperplasia prostática benigna (Agrandamiento de la próstata). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(10):E1, 2005. Doi:10.1210/jcem.90.10.9992.
- [35] Longe Jacqueline L. Prostate Cancer. *The Gale Encyclopedia of Medicine*, Consultado el 16 Ene 2018. Disponible en: <<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com>>.
- [36] Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Cáncer de próstata. Diagnóstico y tratamiento. Acceso: 12 Feb 2018. Disponible en: <<http://www.msal.gov.ar/inc>>.
- [37] Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de próstata PDQ® – Versión para para profesionales de salud. Consultado el 10 Nov 2017. Disponible en: <<https://www.cancer.gov/espanol>>.
- [38] Bray F., Ren JS., Masuyer E., and Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 132:1133–45, 2013. Doi:10.1002/ijc.27711.
- [39] ©International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer Surveillance. Population fact sheets, consultado el 17 Ene 2018. Disponible en: <<http://gco.iarc.fr/today>>.
- [40] Shore Neal. Management of early-stage prostate cancer. *The American journal of managed care*, 20(12):S260–72, 2014. Disponible en: <<http://europepmc.org/abstract/MED/25734965>>.
- [41] Catalona WJ, Smith DS., Ratliff TL., Dodds KM., Coplen DE., and Yuan JJ. Measurement of Prostate-Specific Antigen in Serum as a Screening Test for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 324(17):1156–1161, 1991. Doi:10.1056/NEJM199104253241702.
- [42] Lojanapiwat B., Anutrakulchai W., Chongruksut W., and Udomphot C. Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate international*, 2014. Doi:10.12954/PI.14054.

- [43] Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason MD., Matveev N., and Mottet N. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. *European Association of Urology*, pages 22–42. Actualización: abril 2010.
- [44] Haid M., Rabin D., King KM., Feinstein CM., Janson KL., and Levine SR. Digital rectal examination, serum prostate specific antigen, and prostatic ultrasound: how effective is this diagnostic triad? *J Surg Oncol.*, 56:32–38, 1994.
- [45] Kheiraoui F., Favaretti C., Ferriero AM., Sacchini D., Danesi R., and De Vincentis G. Radio-223 nel trattamento del carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): risultati di una valutazione di Health Technology Assessment. *QJPH*, 5(7), 2016.
- [46] Norum J., Traasdahl ER., Totth A., Nieder C., and Olsen JA. Health Economics and Radium-223 (Xofigo[®]) in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): A Case History and a Systematic Review of the Literature. *Global Journal of Health Science*, 8(4):1–9, 2016. Doi:10.5539/gjhs.v8n4p1.
- [47] American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. volume Springer. 6th Edition, 2002.
- [48] Wikipedia. La enciclopedia libre. Escala de Gleason. Consultado en 2017. Disponible en: <<https://es.wikipedia.org>>.
- [49] Cedo MB. Skeletal implications of prostate cancer. *J Musculoskel Neuron Interact*, 3(2):112–117, 2003.
- [50] Costa L., Badia X., Chow E., Lipton A., and Wardley A. Impact of skeletal complications on patient’s quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer - Review*, 16:879–889, 2008. Doi:10.1007/s00520-008-0418-0.
- [51] Thomson Jon C. Netter. Atlas práctico de anatomía ortopédica. Cap.1,2, 2011. 2nd ed. ISBN:8445821008.
- [52] Panchbhavi Vinod K. Bone Marrow Anatomy. Updated: 2017/11/29. Disponible en: <<https://emedicine.medscape.com/article/1968326-overview>>.
- [53] International Atomic Energy Agency. American Association of Physicists in Medicine. Asia-Oceania Federation of Organizations for Medical Physics. European Federation of Organizations for Medical Physics. Diagnostic Radiology Physics: a handbook for teachers and students. 2014. Disponible en: <<https://www-pub.iaea.org>>.

- [54] Lassmann M., Hansched H., Chiesa C., Hindorf C., Flux GD, Luster M., and EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(7):1405–12, 2008. Doi:10.1007/s00259-008-0761-x.
- [55] J. Lafita. Fisiología y fisiopatología ósea – Physiology and bone physiopathology. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 26(3), 2003.
- [56] Jin JK., Dayyani F., and Gallick GE. Steps in Prostate Cancer Progression that lead to Bone Metastasis. *International journal of cancer Journal international du cancer*, 128(11):2545–2561, 2011. Doi:10.1002/ijc.26024.
- [57] Salas-Herrera I. and Huertas-Gabert LC. Dolor óseo inducido por cáncer metastásico: Fisiopatología y Tratamiento. *Acta méd. costarric*, 46(1):07–12, 2004. ISSN:0001-6012.
- [58] Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle SI., O’Sullivan JM., and Fosså SD. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.*, 369:213–23, 2013.
- [59] Henriksen G., Breistol K., Bruland ØS., Fodstad O., and Larsen RH. Significant Antitumor Effect from Bone-seeking, alpha-particle-emitting ^{223}Ra Demonstrated in an Experimental Skeletal Metastases Model. *Cancer Research*, 62:3120–3125, 2002.
- [60] Suominen MI., Fagerlund KM., Rissanen JP., Konkol YM., Morko JP, and Peng Z. Radium-223 inhibits osseous prostate cancer growth by dual targeting of cancer cells and bone microenvironment in mouse models. *Clin Cancer Res.*, 2017. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2955.
- [61] Parker C., Heidenreich A., Nilsson S., Shore N., Fosså SD., and Chodacki A. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases-Review article*, 2018. Doi:10.1038/s41391-017-0020-y.
- [62] Science Encyclopedia. Alkaline Earth Metals - Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium, Barium, Radium [online]. Consultado en Nov 2017. Disponible en: <<http://science.jrank.org/pages/225/Alkaline-Earth-Metals.html>>.
- [63] Du Y., Carrio I., De Vincentis G., Fanti S., Ilhan H., and Mommsen C. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. Doi:10.1007/s00259-017-3756-7.

- [64] Wikipedia. Cadena de desintegración – Wikipedia, la enciclopedia libre. Descargado el 17 Sep 2018. Disponible en: <<https://es.wikipedia.org>>.
- [65] Kukleva E., Kozempel J., Vlk M., Mičolová P., and Vopalká D. Preparation of $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ by neutron irradiation of ^{226}Ra . *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 304(1), 2014. Doi:10.1007/s10967-014-3432-3.
- [66] Laboratoire National Henri Becquerel. Atomic and Nuclear data [en línea]. [Consultado el: 7 Oct 2017]. <<http://www.lnhb.fr/nuclear-data/nuclear-data-table/>>.
- [67] Skarsgard LD. Radiobiology with heavy charged particles: a historical review. *Phys Med*, 14:1–19, 1998.
- [68] Sgouros G., Roeske J., McDevitt MR., Palm S., Allen B., and Fisher DR. MIRDO Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α -Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy. *J Nuc Med*, 51(2):311–328, 2010.
- [69] Bioing. Escobar Pedro Pablo. Medicina Nuclear – Cámara Gamma. Medicina Nuclear Capítulo 4. Electromedicina [online]. Disponible en: <<https://es.slideshare.net/MANUEL0104/mn20-20clase204>>. Consultado el 23 Oct 2018.
- [70] Scuffham et al. J. Imaging of Ra-223 with a small-pixel CdTe detector. *JINST*, 10(01):C01029, 2015.
- [71] Nilsson S., Franzen L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., and Tennvall J. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Clin Cancer Res*, 8:587–594, 2007. Doi:10.1016/s1470-2045(07)70147-x.
- [72] Nilsson S., Larsen RH, and Fossa SD. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res*, 11:4451–4459, 2005.
- [73] Nilsson S., Strang P., Aksnes AK., Franzen L., Olivier P., and Pecking A. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 48:678–86, 2012. Doi:10.1016/j.ejca.2011.12.023.
- [74] Parker C., Heinrich D., Helle SI., O’Sullivan JM., Fosså SD., and Chodacki A. Overall survival benefit and impact on skeletal-related events for radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases: a phase III randomized trial (AL-SYMPCA). *Eur Urol Suppl*, 11:E130–U523, 2012.

- [75] Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Highlights of Prescribing Information. XOFIGO (Radium-223 Dichloride). Injection, for Intravenous Use, Initial U.S. Approval:2013. Revised May 2017. Disponible en: <<http://www.fda.gov/medwatch>>.
- [76] Hindorf C., Glatting G., Chiesa C., Linden O., and Flux GD. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, pages 1–13, 2010. doi:10.1007/s00259-010-1422-4.
- [77] Hague C., Logue J., editors: Schoenfelder V., Lichti G., and Winkler C. Clinical experience with radium-223 in the treatment of patients with advanced castrate-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases. *Therapeutic Advances in Urology*, 8:175–180, 2016. Doi:10.1177/1756287216629870.
- [78] Chittenden SJ., Hindorf C., Parker CC., Lewington VJ., Pratt BE., Johnson B., and Flux GD. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of ^{223}Ra -Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *The Journal of Nuclear Medicine*, 56:1–7, 2015. Doi:10.2967/jnumed.115.157123.
- [79] Nuclear Fields. Collimators for Nuclear Medicine. Collimator List [en línea]. [Consultado en: May 2017]. <<http://www.nuclearfields.com/collimators-list.htm>>.
- [80] Hindorf C., Chittenden S., Aksnes AK., Parker C., and Flux GD. Quantitative imaging of ^{223}Ra -chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun*, 33:726–732, 2012.
- [81] Illanes L. and Etcheverri MA. *Física de la medicina nuclear: introducción al control y verificación de los equipos, una guía práctica*. 1ra. ed. 2016. Universidad Nacional de La Plata.
- [82] Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., and Pietzsch T. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature methods*, 9:676–682, 2012. PMID 22743772. Doi:10.1038/nmeth.2019.
- [83] Carrasquillo JA., O'Donoghue JA., Pandit-Taskar N., Humm JL., Rathkopf DE., and Slovin SF. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. Doi:10.1007/s00259-013-2427-6.
- [84] McNair A. ICRU Report 33 - Radiation Quantities and Units Pub: International Commission on Radiation Units and Measurements. *Journal*

of *Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 18(9):1398–1398, 1981.
Doi:10.1002/jlcr.2580180918.

- [85] Stabin MG. Demystifying internal dose calculations. *Health Physics. Report of Committee ii on Permissible Dose for Internal Radiation*, 3, 1960.
- [86] Snyder WS., Ford MR., Warner GG., and Watson SB. nm/mird pamphlet N° 11: "S," Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for selected Radionuclides and Organs. *The Society of Nuclear Medicine*, page 69, 1975.
- [87] Visvikis D., Bardies M., Chiavassa S., Danford C., Kirov A., Lamare F., and Maigne L. Use of the GATE Monte Carlo package for dosimetry applications. *Nucl Instr Methods Phys Res Sect A. Elsevier Science*, 569:335–340, 2006.
- [88] Ferrer L., Chouin N., and Bitar A. Implementing dosimetry in GATE: Dose-point kernel validation with GEANT4 4.8.1. *Cancer Biother Radiopharmaceuticals*, 22:125–129, 2007.
- [89] Sarrut D., Bardiés M., Boussion N., Freud N., Jan S., and Létang JM. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med. Phys.*, 41:064301–14, 2014.
Doi:0094-2405/2014/41(6)/064301/14/\$30.00.
- [90] Kane R. and Ma PX. Mimicking the nanostructure of bone matrix to regenerate bone. *Materials Today. Elsevier Inc.*, 16(11):418–423, 2013.
Doi:10.1016/j.mattod.2013.11.001.
- [91] Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy: theoretical considerations. *J. Nucl. Med.*, 34:689–94, 1993.